

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- ✓ • BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE); ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE); HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

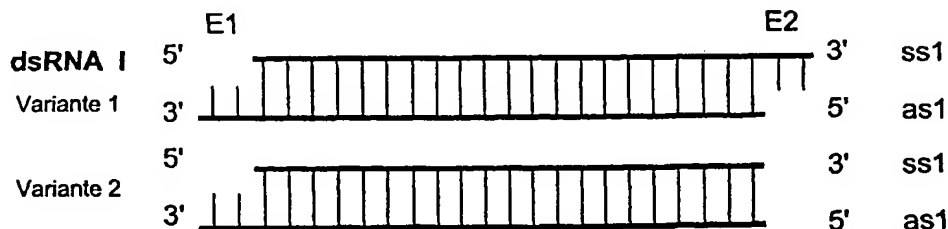
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrangs ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in
5 diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I
10 und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Über-
15 hänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen
20 Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
25 stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Se-
30 quenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird
35 die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur
5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),
25

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),
30

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),
35

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10⁵ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1
bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/	SQ148	+
	S1B	SQ149	
2	S1A/	SQ148 (überstehende Enden)	+++
	S4B	SQ159	
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-
 ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der
 Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestal-
 tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs
 modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-
 bition der Genexpression wurden transient transfizierte
 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC
 (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)
 und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche
 Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)
 verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment
 in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-
 hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins
 (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging System GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-

15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).

25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

~

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-
15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291,
25 Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei $12.000\times g$ für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, $12.000\times g$, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethylendiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro l Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
 3. für 30 Minuten
 4. für 1 Stunde
 5. für 2 Stunden
 - 5 6. für 4 Stunden
 7. für 6 Stunden
 8. für 12 Stunden
 9. für 24 Stunden
 10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
- 10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum
1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
 2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
 3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
 4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
 - 15 5. für 30 Minuten
 6. für 1 Stunde
 7. für 2 Stunden
 8. für 4 Stunden
 9. für 12 Stunden
- 20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum
1. für 30 Minuten
 2. für 1 Stunde
 3. für 2 Stunden
 4. für 4 Stunden
 - 25 5. für 12 Stunden
 6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

- Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum
1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
 2. für 24 Stunden
 - 30 3. für 12 Stunden
 4. für 8 Stunden
 5. für 6 Stunden
 6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'-GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA-3' (B) 3'-UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA-5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,

Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),

Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),

Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2
15 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert.. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100
20 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschriffe erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999); Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-

5 Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homo-genisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei
10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-
15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-
25 685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisaacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-
30 Tetramethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	2-19-2
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
ES-8	SQ170	(A) 5'- AAGUUAAAUUGCCGUCGCUAU -3'	2 ⁵ -19-2 ⁵
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
ES2A/ ES5B	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	0-22-2
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
K2	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-2
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei
 5 beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4
 10 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang,
 15 wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5'- UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3'-CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5'- CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3'-UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/ K2B	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à $3,8 \times 10^5$ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei
10 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-
15 minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4
20 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through
5 combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene
10 silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic
wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the
15 principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000.
dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a
20 tissue culture model for the analysis of RNA interference.
Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-
25 stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect
signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97,
6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G &
30 Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and
safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women
who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-III A non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

10

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15

Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20

Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

30

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen 25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht 30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
25

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

- 5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

- 10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an
25 einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psora-
10 len.

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 ist.
160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht
30 wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstan-

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

- 10 176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

- 20 179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

- 25 180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

- 30 181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinase sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
20

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
25 chungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

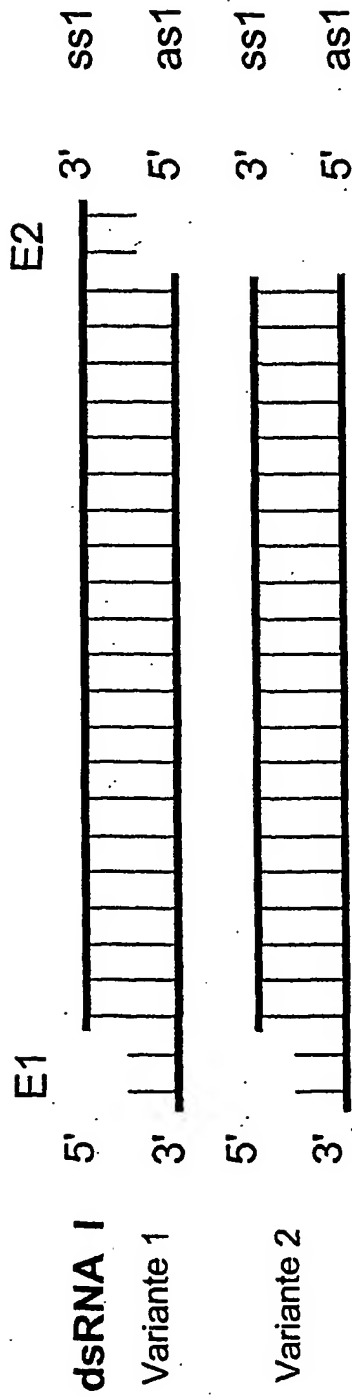


Fig. 1a

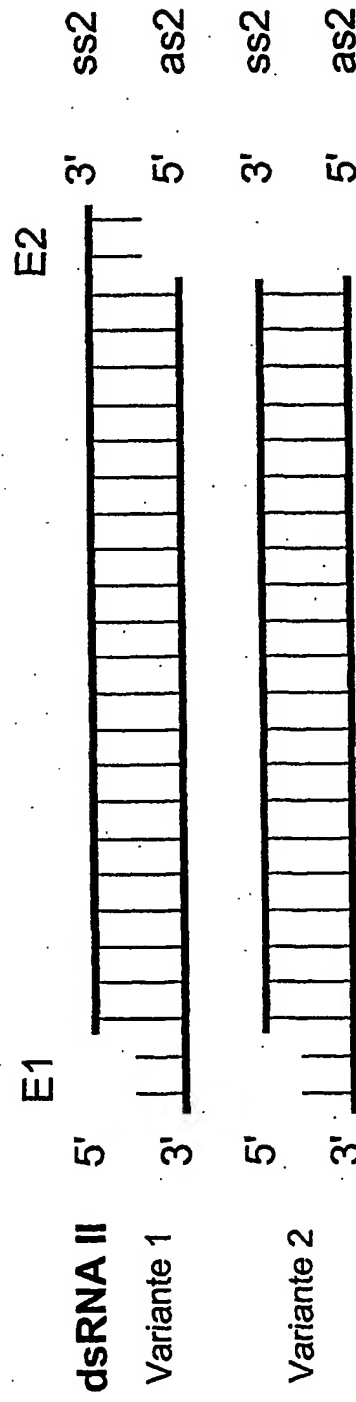


Fig. 1b

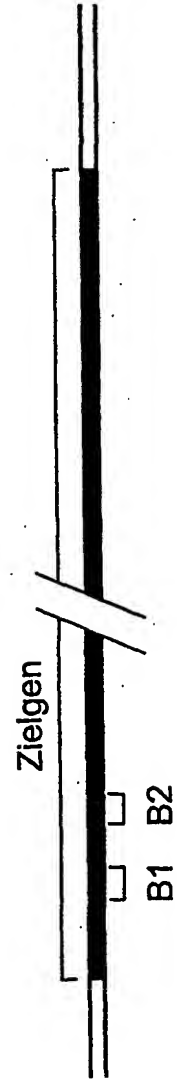


Fig. 2

2/20

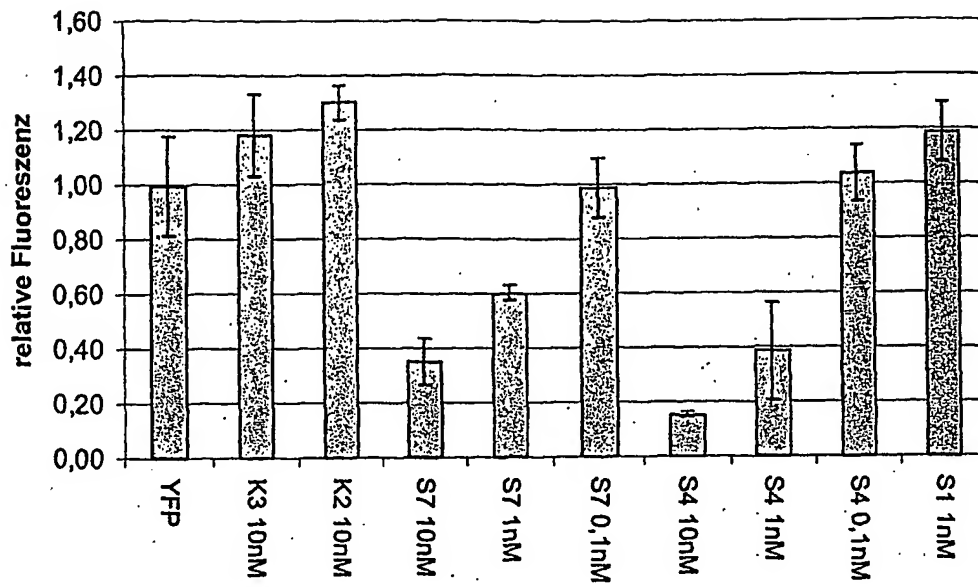


Fig. 3

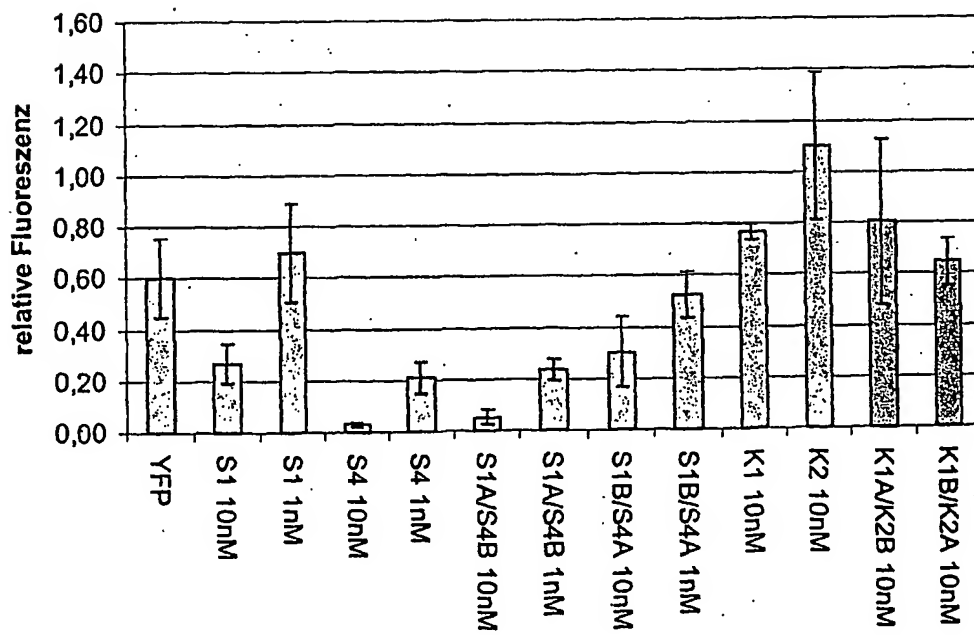


Fig. 4

3/20

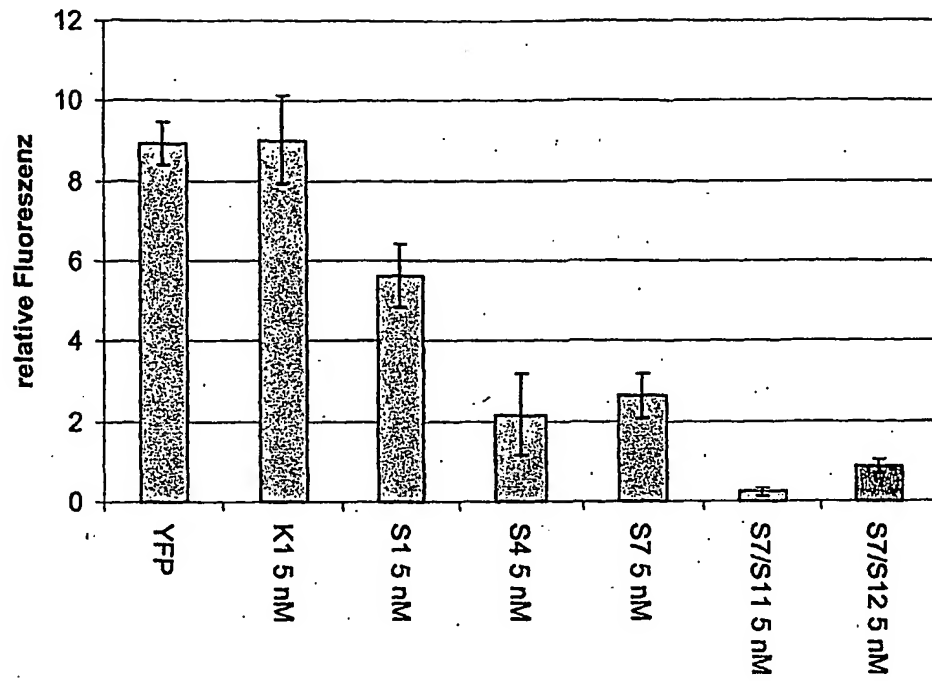


Fig. 5

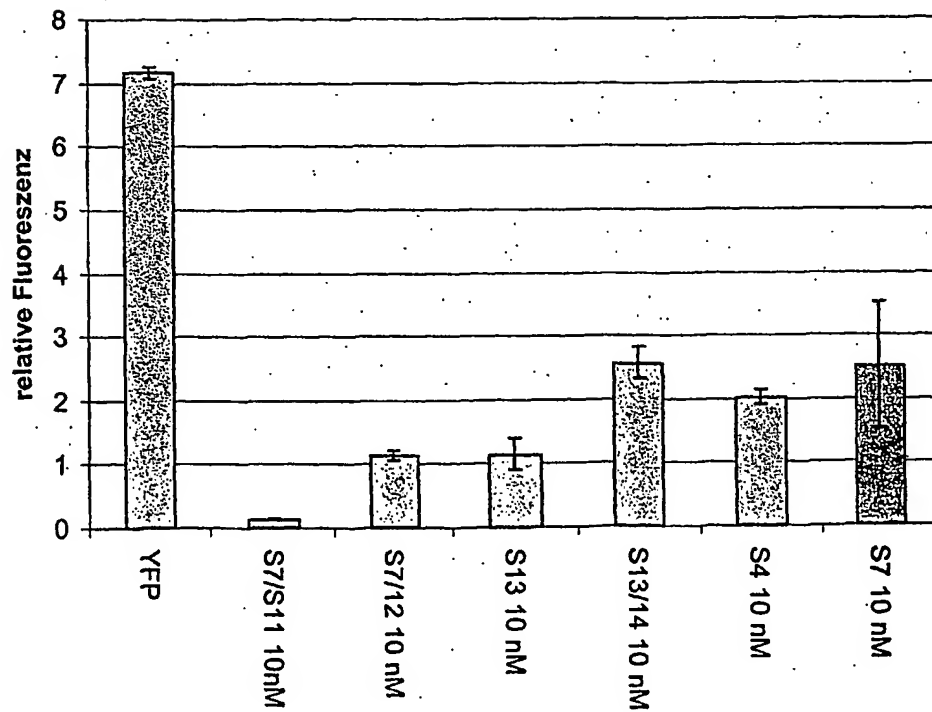


Fig. 6

4/20

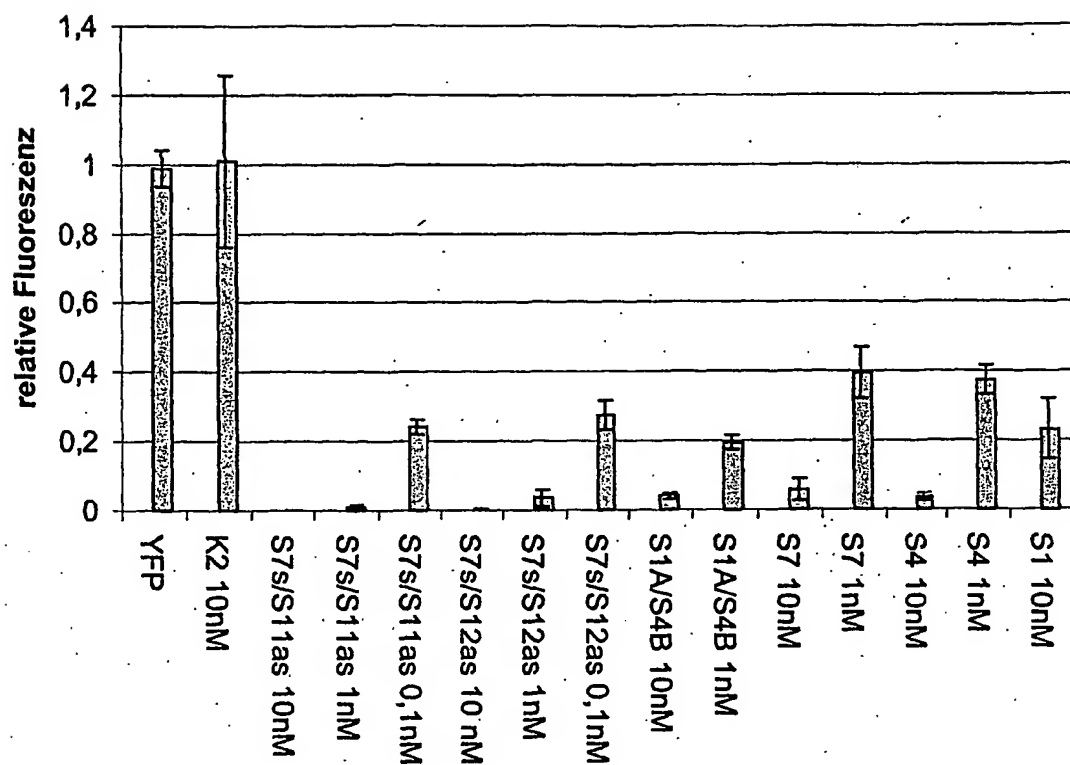


Fig. 7

5/20

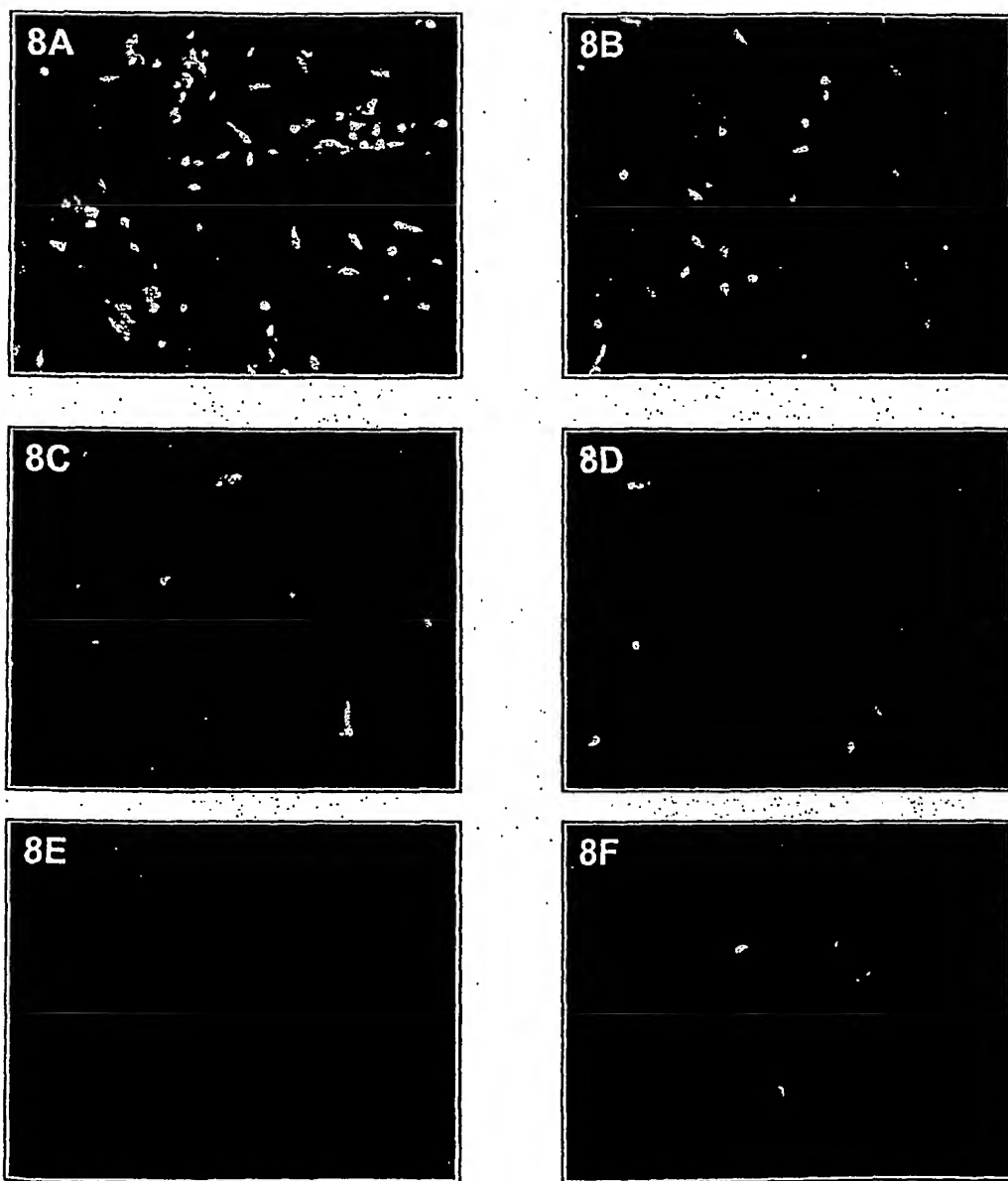


Fig. 8

6/20

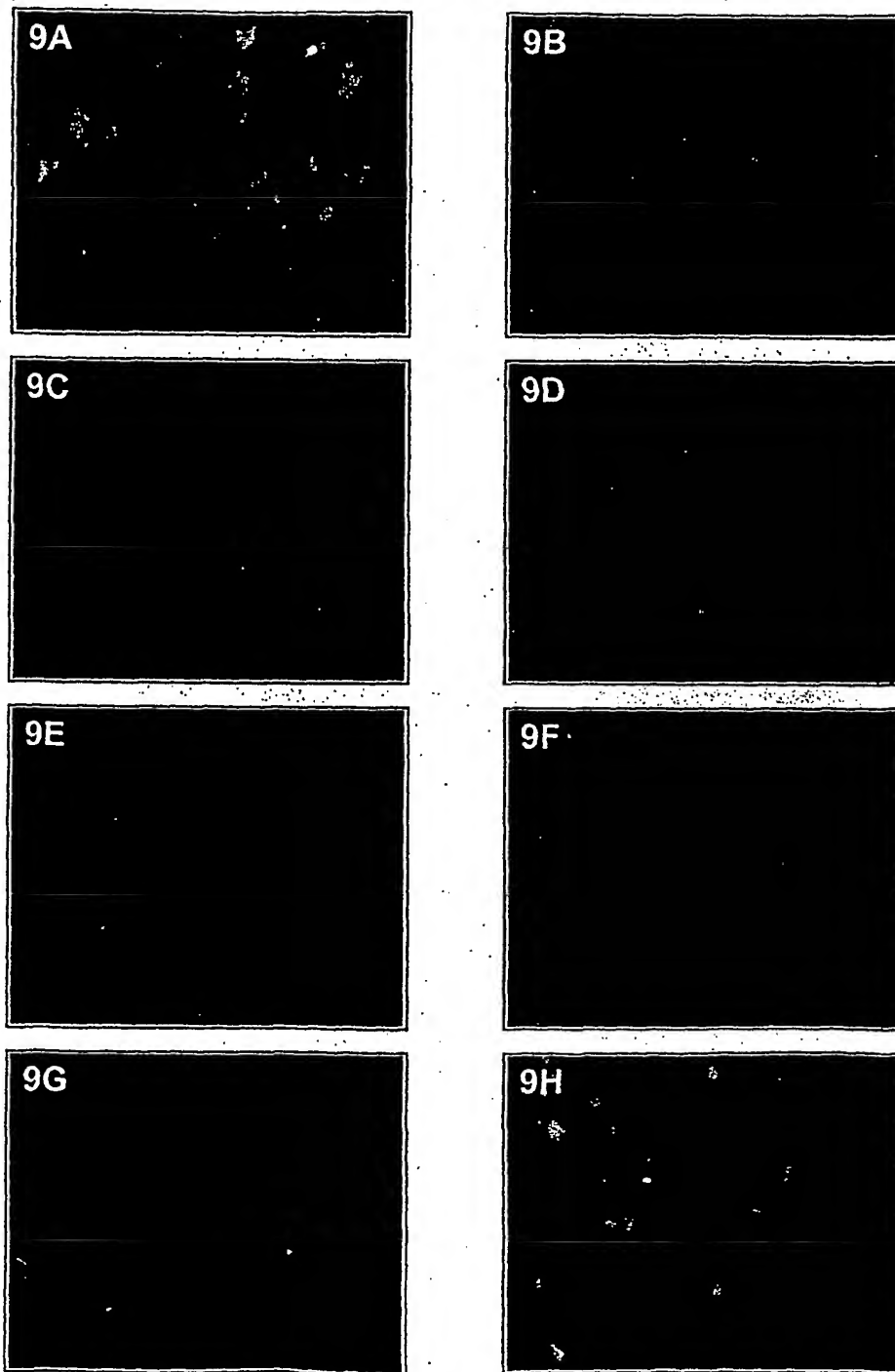


Fig. 9

7/20

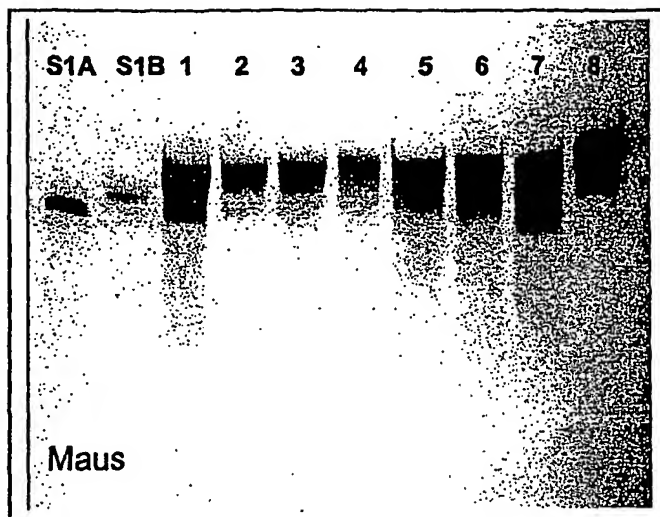


Fig. 10

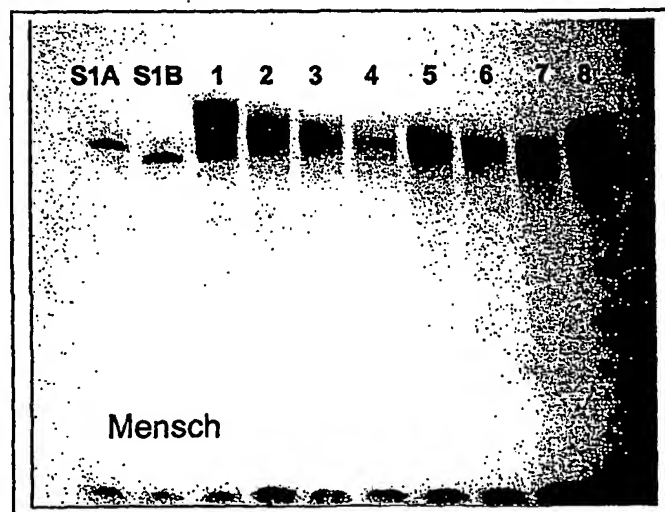


Fig. 11

8/20

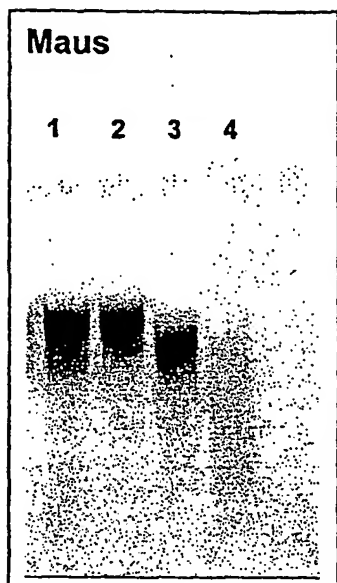


Fig. 12

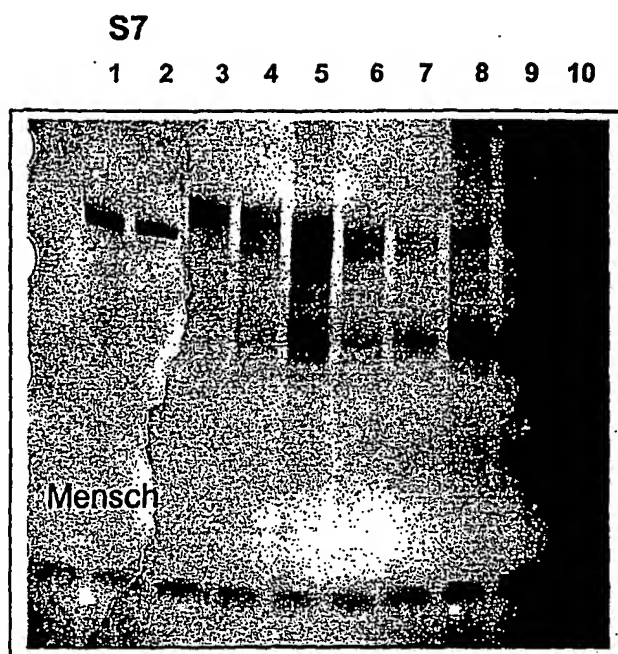


Fig. 13

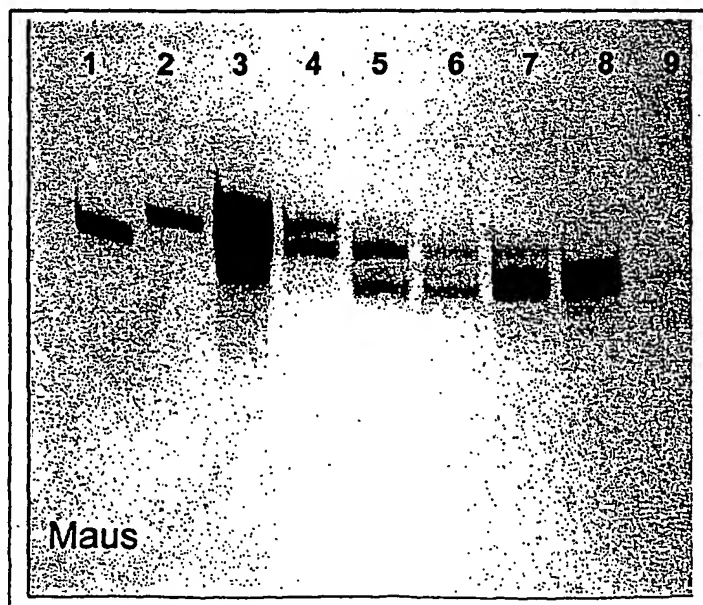


Fig. 14

9/20

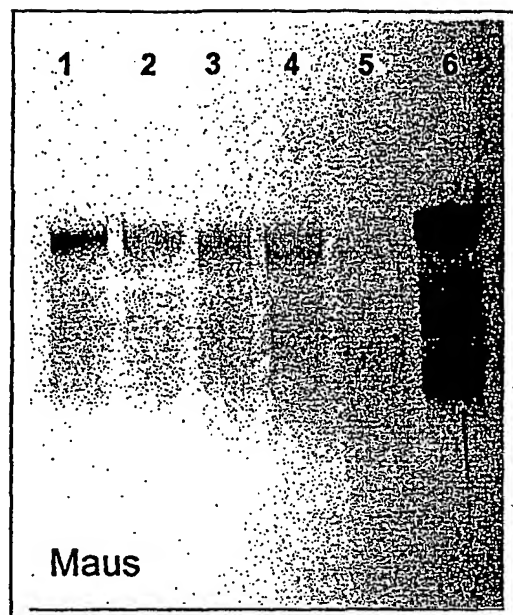


Fig. 15

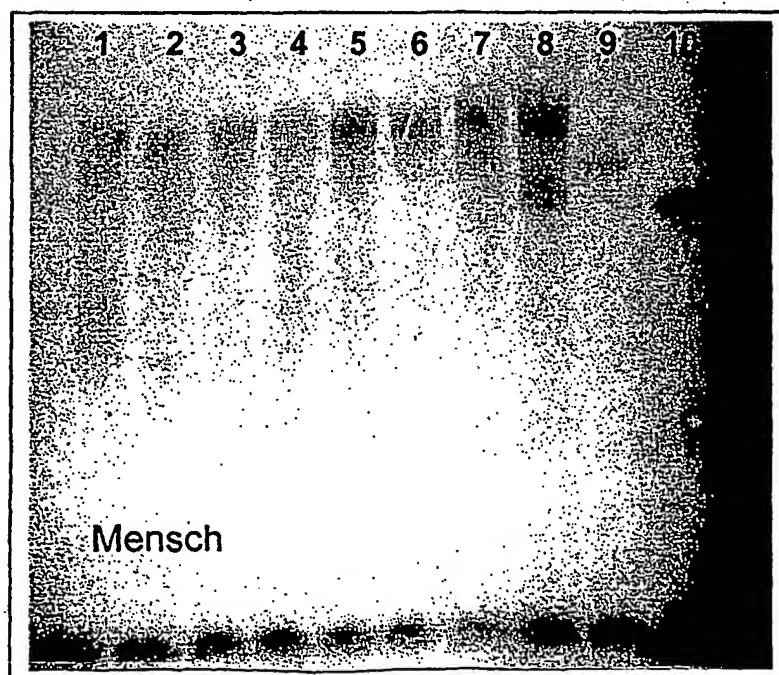


Fig. 16

10/20

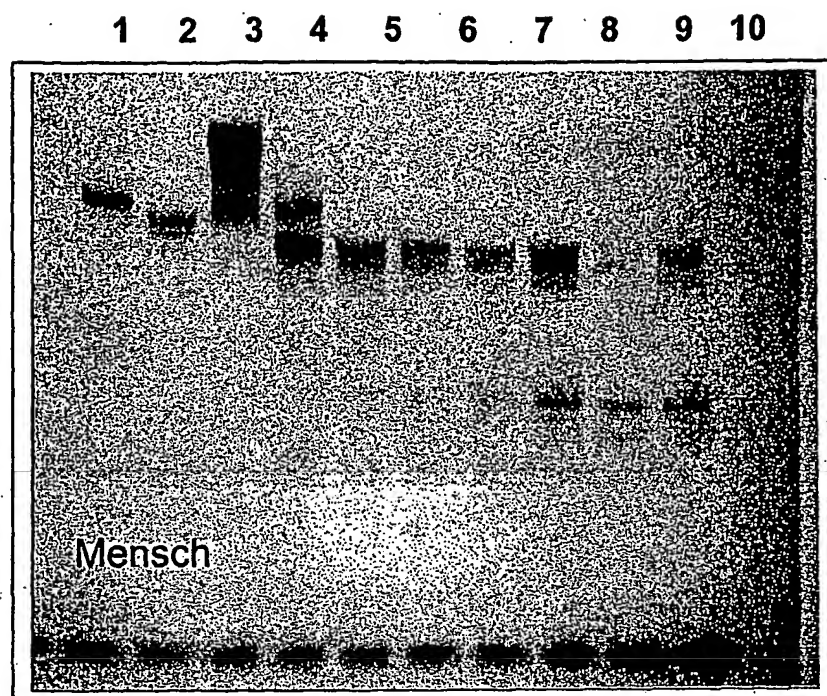


Fig. 17

11/20

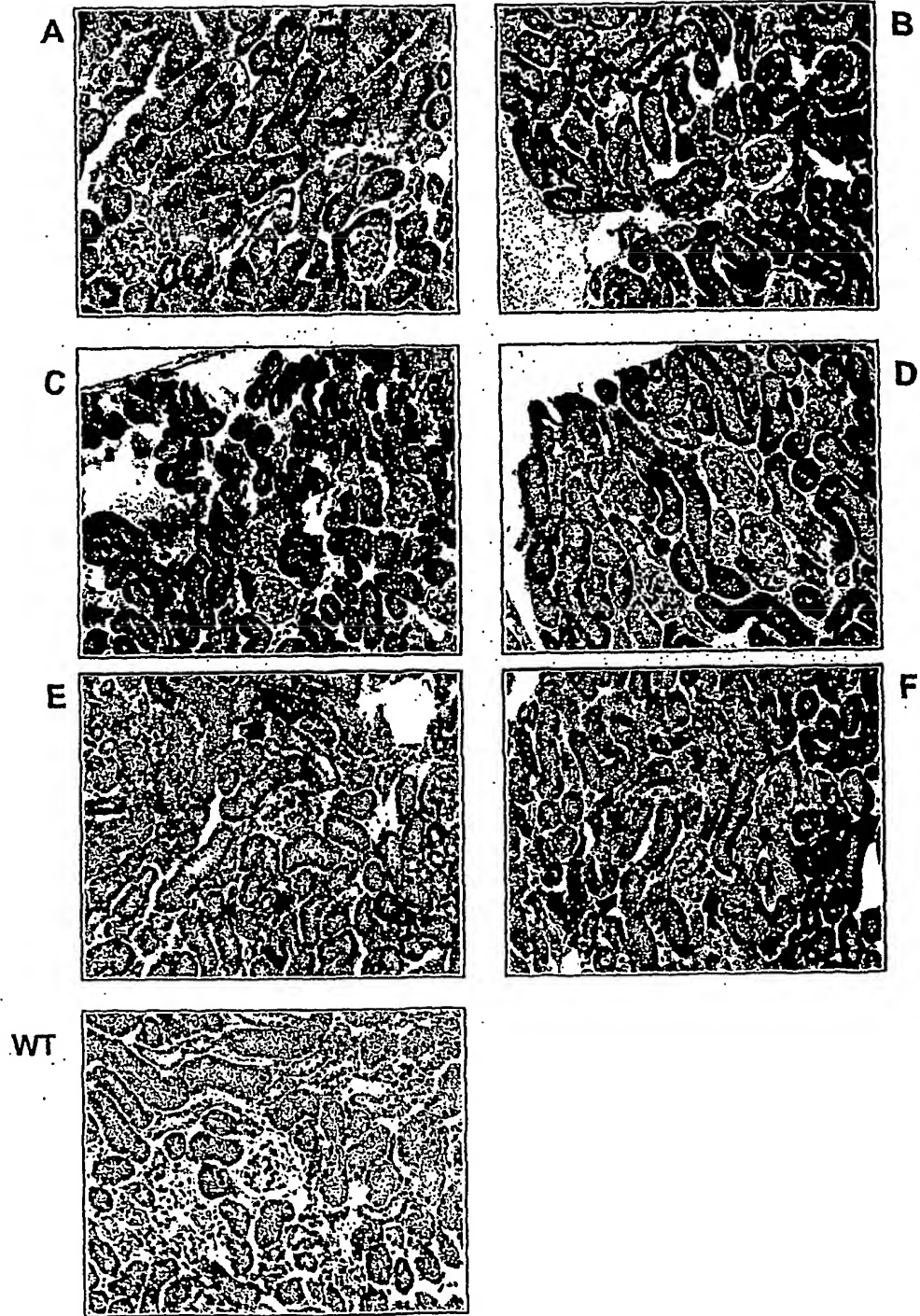


Fig. 18

12/20

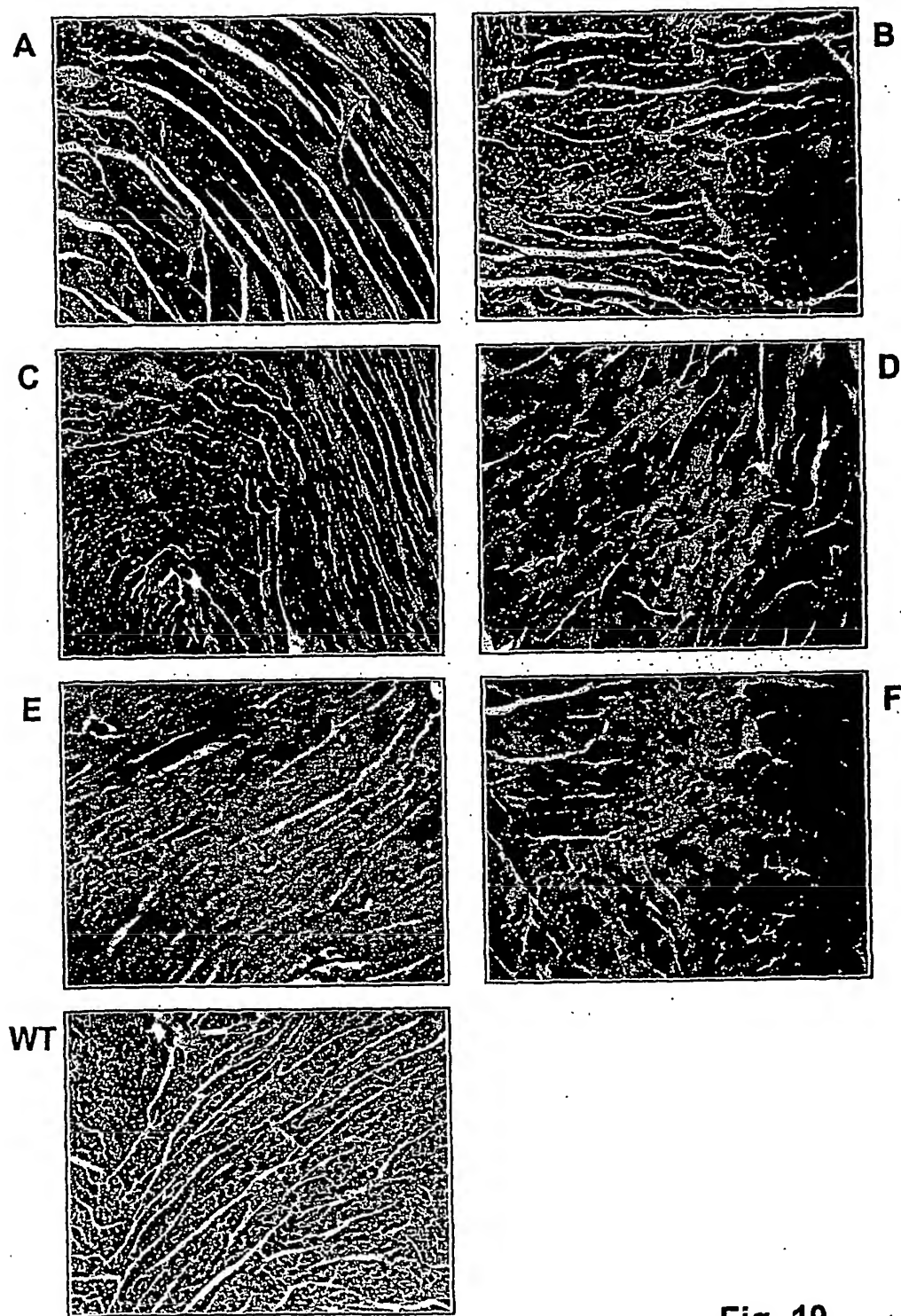


Fig. 19

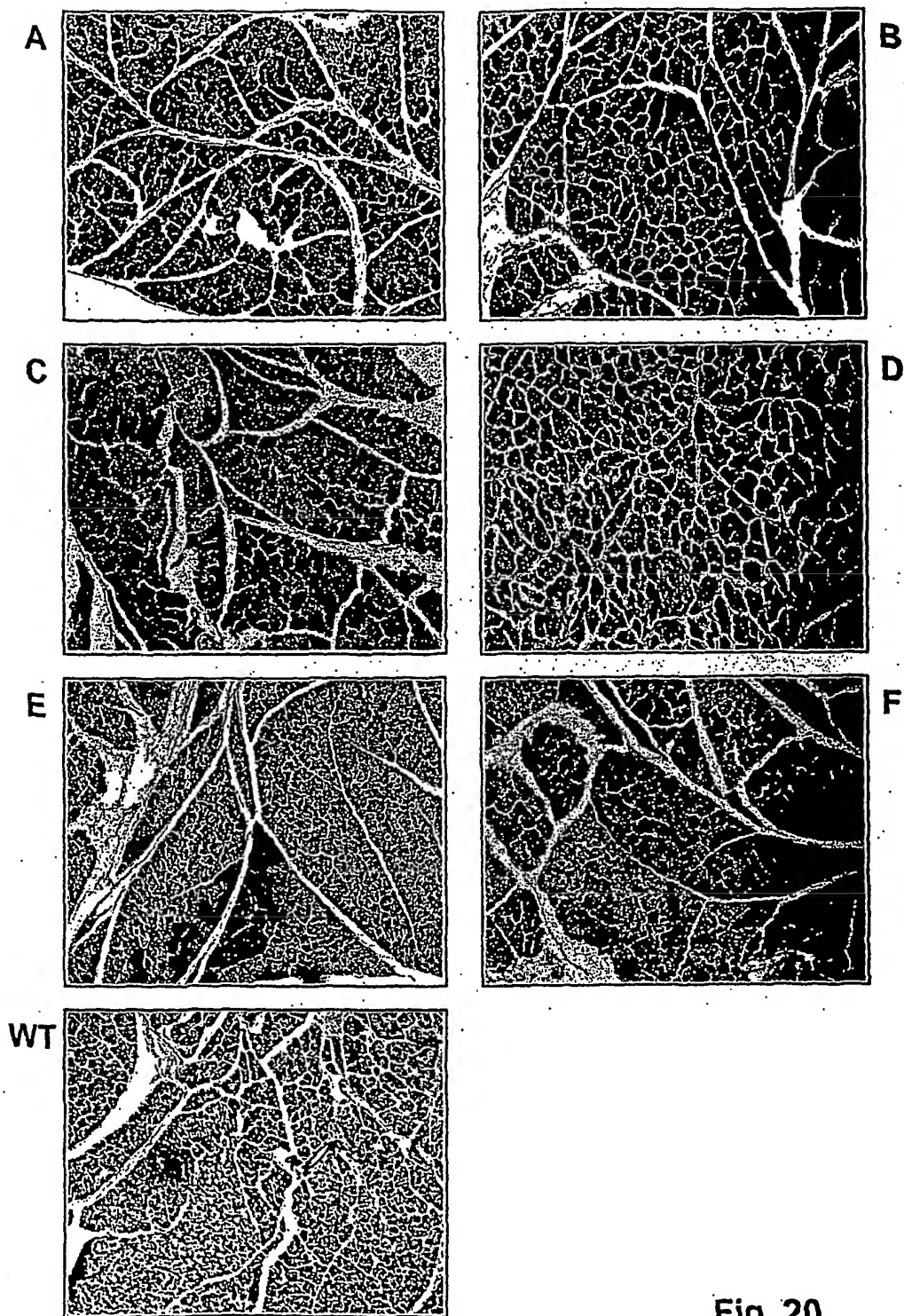


Fig. 20

14/20

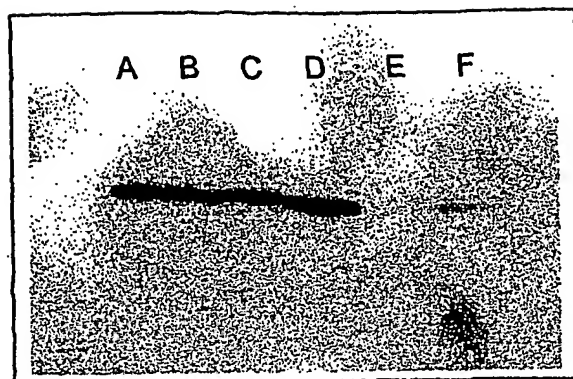


Fig. 21

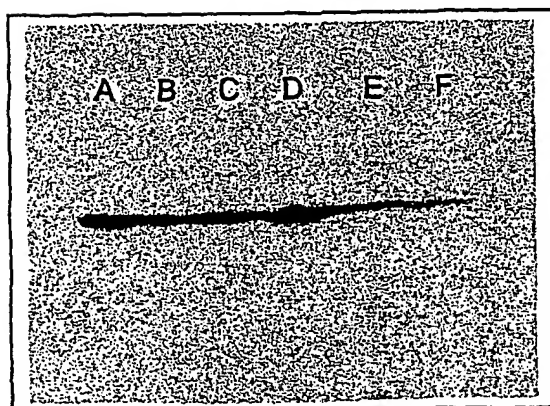


Fig. 22

15/20

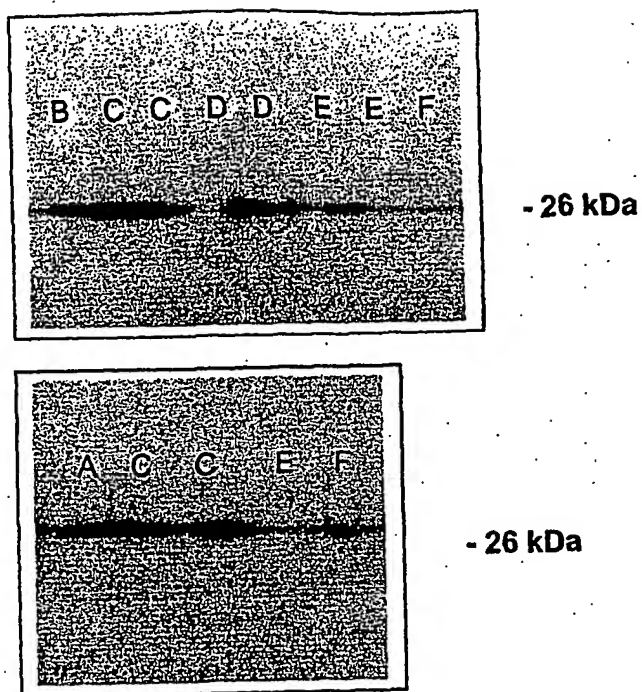


Fig. 23

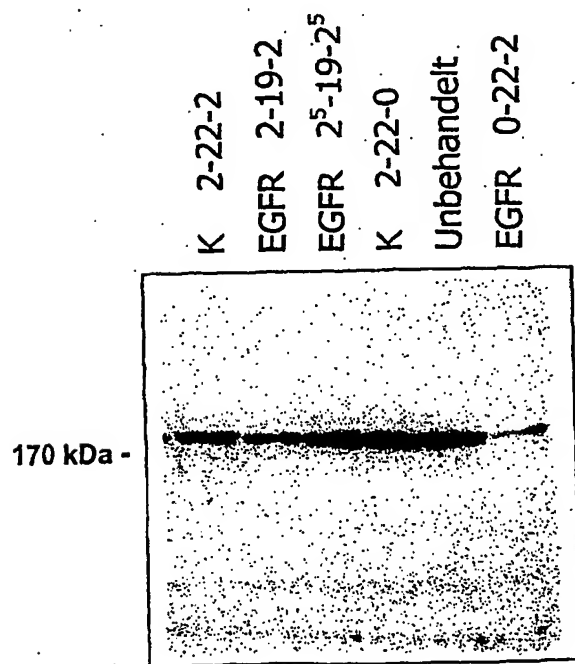


Fig. 24

16/20

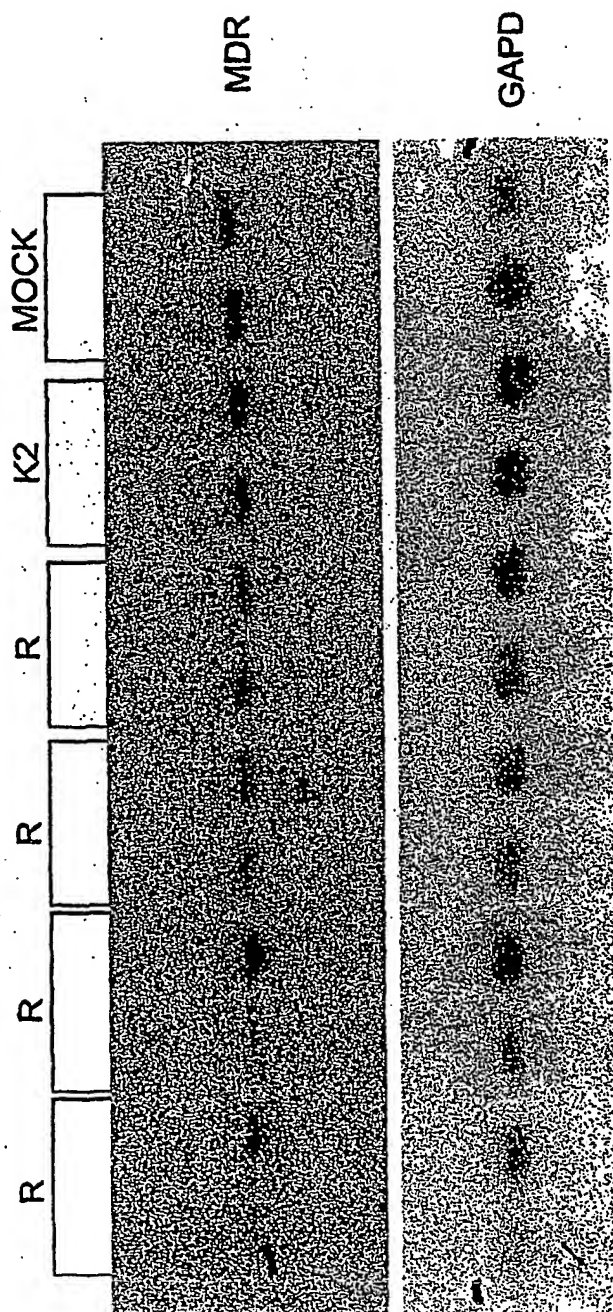


Fig. 25a

17/20

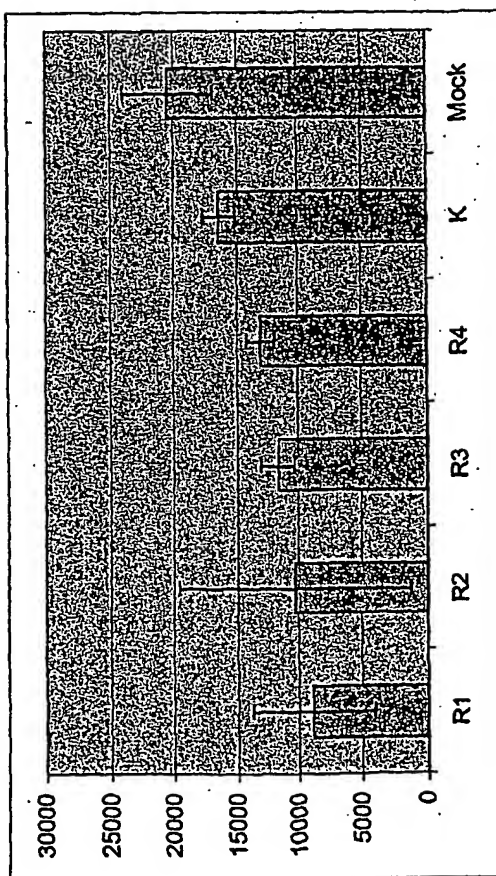


Fig. 25b

18/20

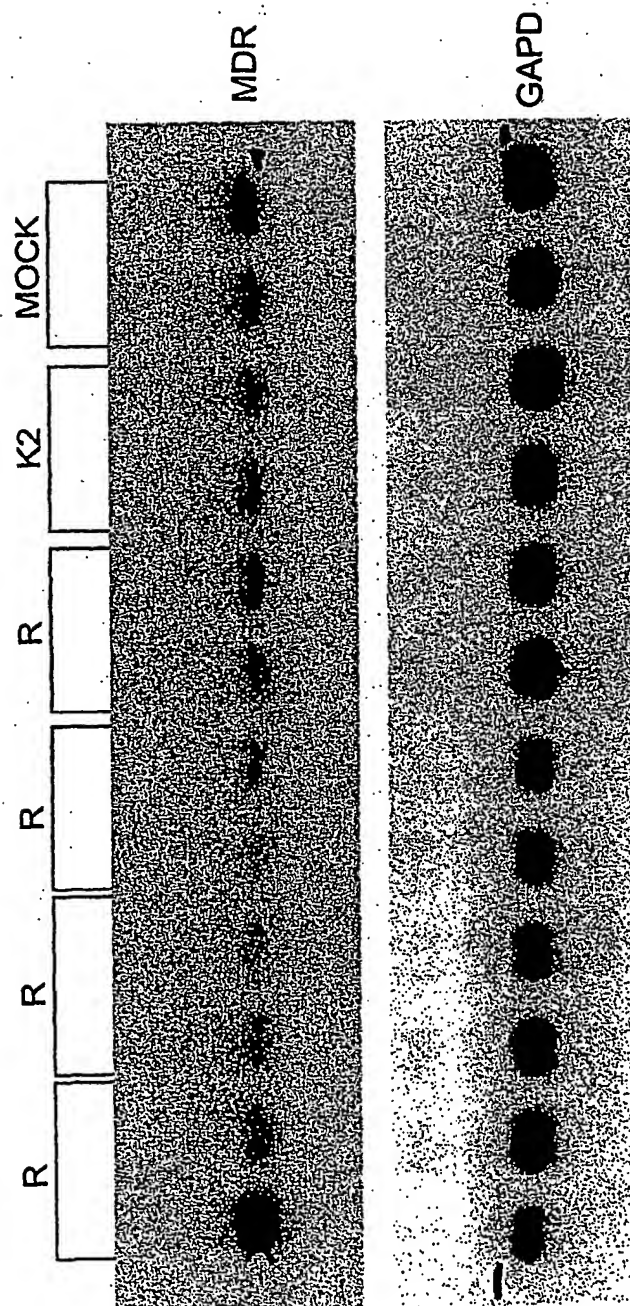


Fig. 26a

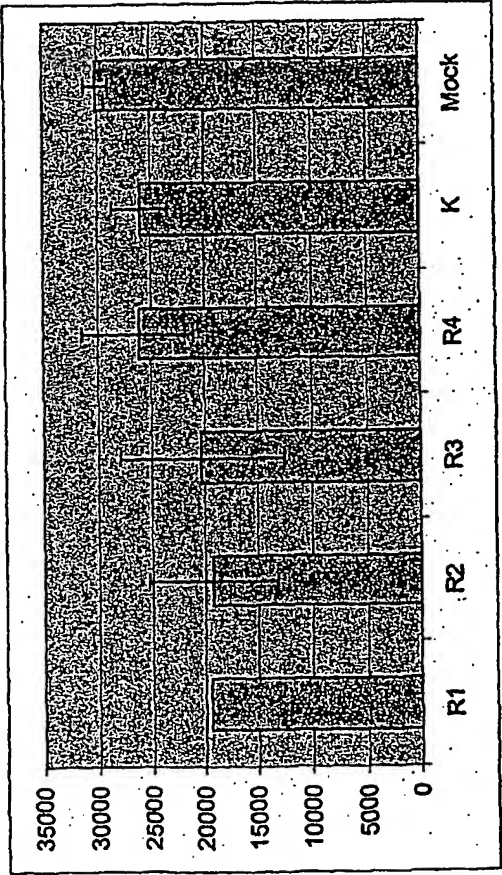


Fig. 26b

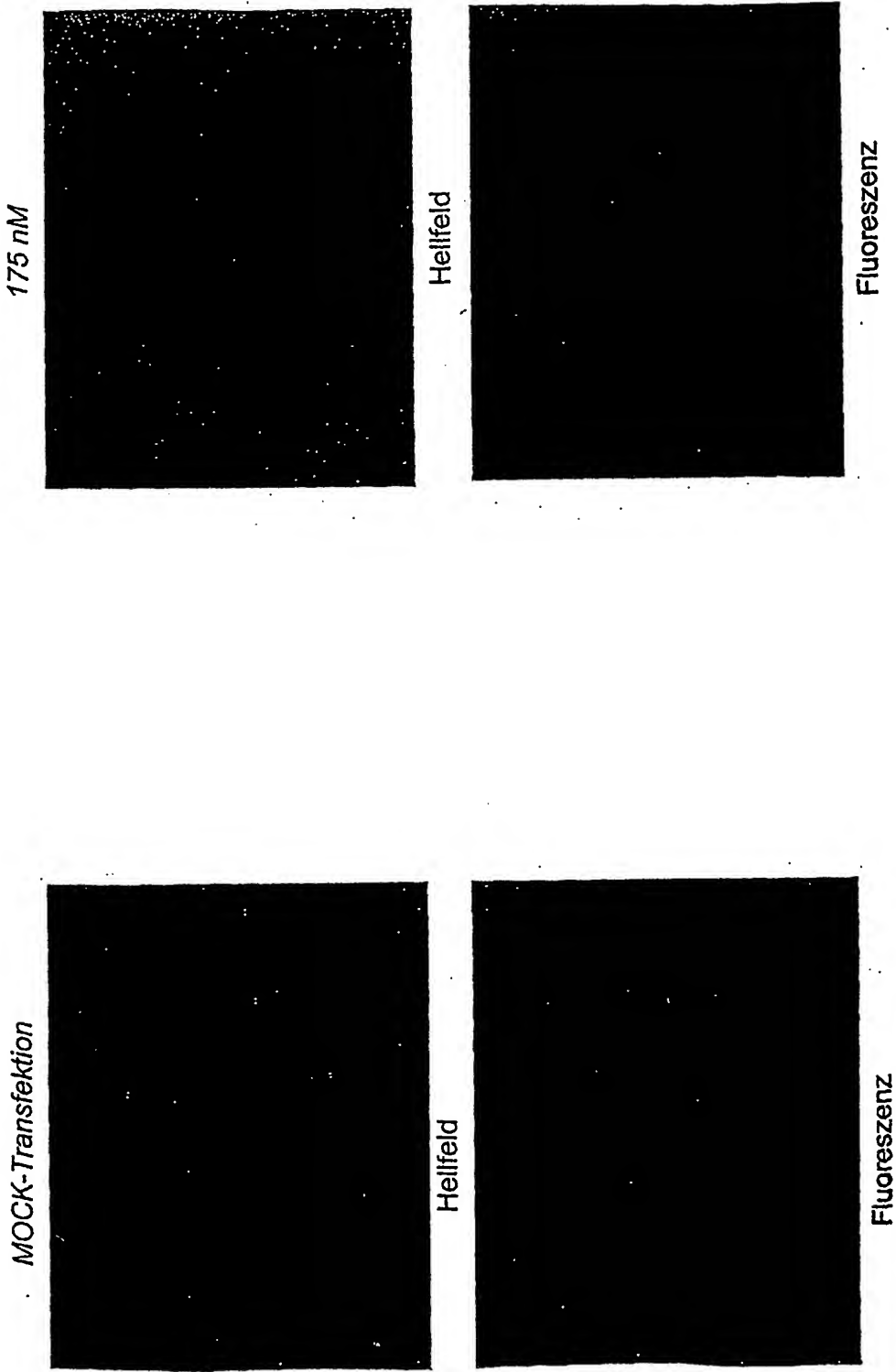


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>

<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

```

atggagcggc gctggccccct ggggctaggg ctggtgctgc tgctctgccc cccgctgccc 60
ccggggggcgc ggcgcaagga agttactctg atggacacaa gcaaggcaca gggagagctg 120
ggctggctgc tggatcccc aaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180
acacccctct acatgtacca ggactgccc atgcaaggac gcagagacac tgaccactgg 240
35 ctctgctcca attggatcta ccgcggggag gaggttccc gcgtccacgt ggagctgcag 300
ttcacctgctc gggactgcaa gaggttccct gggggagccg ggctcttggg ctgcaaggag 360
accttcaacc ttctgtacat ggagagtgc caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420
ttgttcagaa aggttaaccac ggtggctgca gaccagagct tcaccattcg agaccttgcg 480
tctggctccg tgaagctgaa tgtggagcgc tgctctctgg gccgcctgac ccgccgtggc 540
40 ctctacctcg ctttccacaa cccgggtgcc tgtgtggccc tgggtgtctgt ccgggtcttc 600
taccagcgtc gtccctgagac cctgaatggc ttggcccaat tcccagacac tctgcttggc 660
ccgctgggtt tgggtggaagt ggcgggcacc tgcttgcccc acgcgcgggc cagccccagg 720
ccctcaggtg cccccgcct gcactgcagc cctgatggcg agtggctggg gcctgttaga 780
cggtgccact gtgagcctgg ctatgaggaa ggtggcagtg gcgaagcatg tgttgccctg 840
45 cctagcggct cctaccggat ggacatggac acacccatt gtctcacgtg cccccagcag 900
agcactgctg agtctgaggg ggccaccatc tgtacctgtg agagcggcca ttacagagct 960
cccggggagg gccccagggt ggcatgcaca ggtccccctc cgcccccccg aaacctgagc 1020
ttctctgcct cagggactca gctctccctg cgttggggaa ccccagcaga tacgggggga 1080
cgccaggatg tcagatacag tgtgaggtgt tcccagtgct agggcacagc acaggacggg 1140
50 gggccctgcc agccctgtgg ggtgggctg cacttctcgc cggggggccc ggccgtcacc 1200
acacctgcag tgcattgcaa tggccttgaa ccttatgcca actacacctt taatgtggaa 1260
gccccaaatg gagggtcagg gctgggcagc tctggccatg ccagcacctc agtcagcatc 1320
agcatggggc atgcagagtc actgtcaggc ctgtctctga gactggtgaa gaaagaaccg 1380
aggcaactag agctgacctg ggcggggtcc cgccccgaa gccctggggc gaacctgacc 1440
55 tatgagctgc acgtgctgaa ccaggatgaa gaacggtacc agatggttct agaaccagg 1500
gtcttgctga cagagctgca ccctgacacc acatacatcg tcagagtcgg aatgctgacc 1560
ccactgggtc ctggcccttt ctccctgat catgagtttc ggaccagccc accagtgtcc 1620
aggggcctga ctggaggaga gattgtagcc gtcatctttg ggctgctgct tgggtgcagc 1680
ttgctgcttg ggattctcgt ttccgggtcc aggagagccc agcggcagag gcagcagagg 1740
60 cagctgaccg cgccaccgat gtgatcgag aggacaagct gtgctgaagc cttatgtggt 1800
acctccaggc atacgaggac cctgcacagg gaggccttga ctttaccgg aggctggtct 1860
aattttctct cccgggagct tgatccagcg tggctgatgg tggacactgt cataggagaa 1920

```

	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgaggggacc	ctcagggtcc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccagggtggcc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcatggggcca	gttttagccac	ccgcatattc	tgcattctgga	aggcgtcgtc	2100
	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
5	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctggtc	cctgggcagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctggctgcc	2280
	agaaacatct	tggatgaatca	aaacctgtgc	tgcaagggtgt	ctgacttttg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	acccagggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
	acagcccctg	aagccattgc	ccatcggatc	ttcaccacag	ccagcgatgt	gtggagcttt	2460
10	gggatttgtg	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggaggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccggttgc	cccctcctgt	ggactgccct	2580
	gcccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccg	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	ctgcttgcca	acccccactc	cctgcggacc	2700
	attgccaaact	ttgaccccag	ggtgactctt	cgctgcccga	gcctgagtg	ctcagatggg	2760
15	atcccgtatc	gaaccgtctc	tgagtggctc	gagtcacatac	gcatgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggctgggct	ggacaccatg	gagtgtgtgc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgcccggg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagttgcgc	gcaggccggc	gggcgggagc	ggacaccgag	gccggcgtgc	aggcgtgcgg	60
	gtgtgcggga	gccgggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcggcg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccgcggcg	180
	gcgcagggca	aggaagtggg	actgctggac	tttgcctgag	ctggagggga	gctcggctgg	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	aggggtgggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgccg	300
	atctacatgt	actcogtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaactg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttccctgg	tggcgccagc	tcctgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
40	accattgcgc	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgtcccg	ggggccgctc	acccgcaaa	gcttctacct	ggccttcacc	660
	gatatcggtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaagaa	gtgcccagag	720
	ctgctgcagg	gcctggccca	cttccctgag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
	gccactgtgg	ccggcacctg	tgtggaccat	gccgtgggtg	caccgggggg	tgaagagccc	840
45	cgtatgcact	gtgcagtggg	tggcgagtgg	ctgggtgcca	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaaggtgga	ggatgcctgc	caggcctgct	cgccctggatt	ttttaagttt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttggagtgc	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggt	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
	ccttgcacac	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaag	1140
50	gtggagctgc	gctggacgcc	ccctcaggac	agcggggggc	gcgaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgcg	aacagtgtctg	gcccaggtct	ggggaatgcg	ggccgtgtga	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgcaccagtg	tgacagtgag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcgaatg	gcgtctcagg	cctggtaacc	1380
	agccgcagct	tccgtactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagccccc	caagggtgag	1440
55	ctggaggggc	cgagaccac	ctcgcttagc	gtctcctgga	gcataccccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtgt	ggaagtacga	gggtcacttac	cgcaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgcccga	ccgagggttt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctgggtccagg	tgcaggcact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	gggtgcacgaa	1680
	ttccagacgc	tgtccccgga	gggatctggc	aacttggcgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	gggtgtggtc	tgcttctggg	gctggcagga	gttggcttct	ttatccaccg	caggagggaag	1800
	aaccagcgtg	cccgcagtc	cccggaggac	gtttacttct	ccaagtcaga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catacgtgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tggggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 5 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220
 ctctcgggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcctc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc aagggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgagggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccc cgcgcccaag 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctgtg cccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggtcccca gcacgagcgg ctccggagggg 2820
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaagggtg tgcatgatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggggtgc gctgcccggc caccagaagc gcctgccta cagcctgctg 3000
 20 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233

30 <400> 3

atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctacagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180
 35 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaa 300
 ttactctac gagactgcaa tagcattcca ttggtttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttcactc aaatggatct tggggaccgt 480
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaa 600
 aagtgccat ttacagtga gaactctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660
 cagtccttgg tggagggttag agggctctgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttccctgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagctgtgc gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatgg 900
 tcaatgaact gcagggtgta gaataattac ttccgggcag acaaagacct tccatccatg 960
 gcttgtaccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gcccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtggt agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttctctc ctogacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agactctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgcctg ggctcagcatc acaactaatc aggtctgctc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gagggtcaaat actatgaaaa gcaggaaaca 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaat ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaatccga gcccgaaacg ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620
 caagtggatc tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgacccacat 1800
 acatatgaag accctaccga agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5 atatccattg ataaagttgt tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggctcgctta 1920
 aaacttcctt caaaaaaaga gattttcagt gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980
 gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040
 aatatcattc gactggaagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100
 tacaatggaga atgggttcctt ggatagtttc ctacgtaaac acgatgccca gtttactgtc 2160
 attcagctag tggggatgct tcgagggata gcatctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220
 ggctatgttc accgagacct cgctgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttgggtgtg 2280
 aagggtttctg atttcggact ttcgcgtgtc ctggaggatg acccagaagc tgcttataca 2340
 acaagaggag ggaagatccc aatcagggtg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400
 10 ttcacgtcag ccagcgatgt atggagttat gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460
 ggagagagac catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520
 tatcgactgc cccccccat ggactgcccc gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580
 tggcagaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640
 cttatccgga atcccggcag cctgaagatc atcaccagtg cagccgcaag gccatcaaac 2700
 15 cttctttctgg accaaagcaa tgtggatata tctaccttcc gcacaacagg tgactggcct 2760
 aatgggtgtc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagtctttgt 2820
 gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttgggtgtcac cgtgggtggg 2880
 ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940
 gttcccgtgt aaa 2953
 20 <210> 4
 <211> 2784
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin A4
 <310> XM002578
 30 <400> 4
 atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaaccacgc 60
 cagaataact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatat 120
 gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttccgg gcgtcatggg gacttgcaag 180
 35 gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcggtt catcagagag 240
 aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcacca agtggacatt 300
 ggtgacagaa tcctgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360
 gggtttttacc tggcttttca ggatgtgggg gcctgcacgc ccctgggtatc agtccgtgtg 420
 ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctggccc agtttcctga caccatcaca 480
 40 ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctcagaagag 540
 aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggtacc cattggcaac 600
 tgcttatgca acgctgggca tgaggagcgg agcggagaaat gccaaagctt caaaatttga 660
 tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaat gccacccca cagctactct 720
 gtctgggaag gagccacctc gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780
 45 gctgcctcta tgccttgca cgcctccaca tctgctcccc tgaacttgat ttcaaatgtc 840
 aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtgg ccgccaggac 900
 atctctata atgtggtatg caagaaatgt ggagctggtg accccagcaa gtgccgaccc 960
 tgtggaagtg ggtccacta caccacacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020
 atcactgacc tcctagctca taccaattac acctttgaaa tctgggctgt gaatggagt 1080
 50 tccaaatata accctaacc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140
 gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200
 gcttggtctg aaccgatcg gcccaatggg gtaatcctgg aatatgaagt caagattat 1260
 gagaaggatc agaatgagcg aagctatcgt atagtctgga cagctgccag gaacacagat 1320
 atcaaaaggcc tgaaccctct cacttcttat gttttccacg tgcgagccag gacagcagct 1380
 55 ggctatggag acttcagtga gcccttgagg gttacaacca acacagtgcc ttcccggatc 1440
 attggagatg gggctaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtggtgctg 1500
 gtggtaattc tcattgcagc ttttgtcatc agccggagac ggagtaata cagtaaagcc 1560
 aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaagggt taagaacata tgtggacccc 1620
 tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg cgagagtttg ccaaagaaat tgacgcaccc 1680
 60 tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggcgt 1740
 ctcaaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctggttat 1800
 acagacaaac agaggagaga cttcctgagt gaggccagca tcatgggaca gtttgaccat 1860

	ccgaacatca	ttcacttggga	aggcgtgggtc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcattcagc	tgggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcacgtga	tctggccgca	cggaaacatcc	tgggtgaacag	caacttgggtc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccagg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgcgc	cagaagcaat	tgccatctgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcgg	tacccccctc	aatggactgc	cccatgtgcg	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctcccctgaa	ttctctgctg	tggatcagct	gggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	cgggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataaccaca	2640
	ctagaggctg	tgggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattgggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
	atgggtttttc	aaactcggta	cccttcatgg	attattttat	gtacatctg	gctgtctccg	60
30	tttgcacaca	caggggaggc	gcaggctgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agtgtggagt	gatttcctct	ccaccaatg	ggtgggaaga	aattagtgg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaagtcac	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gatttttgta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctct	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaactttta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aaactctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccga	agggtgacct	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtagg	gcttgcatag	ctttgggttt	tgtcaaagtg	600
	tactacaaga	agtgtctggc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgtac	660
40	ggttcagaat	tttctctttt	agtcgaggtt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgcagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccag	gatgcactgc	agtcagaaag	gagaatgggt	agtgcccat	780
	ggaaaatgta	tctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggtctca	960
45	tctgaccac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggagtcctc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtga	cggtgcagtt	gggagcagg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacattgg	atacatgccc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgttagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgac	ccagaggctc	tttgcgtctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtga	tggagtaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcacccaat	ggagtcacat	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaag	atcaaaagg	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagtg	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgtc	1560
55	gctgggttat	gaaattacag	tccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgtctgtg	1680
	gttgcgttag	ctgggacat	cattttgggtg	ttcatgggtc	ttggcttcat	cattgggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcacaaaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggacct	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	ctagatgcc	tctgtatta	aaattgagcg	tgtgattgg	1920
	gcaggagaat	tcgggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccaggga	aagagatgtt	1980
	gcagtagcca	taaaaaacct	gaaagttggt	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

tgtgaagcaa gcatcatggg gcagtttgac caccctaatg ttgtccattt ggaagggggt 2100
 gttacaagag ggaaaccagt catgatagta atagagttca tggaaaatgg agccctagat 2160
 gcattttctca ggaaacatga tgggcaattt acagtcattc agtttagtagg aatgctgaga 2220
 ggaattgctg ctggaatgag atatttggct gatatgggat atgttcacag ggaccttgca 2280
 5 gctcgcaata ttcttgtaaa cagcaatctc gtttgtaaa tgctcagattt tggcctgtcc 2340
 cgagttatag aggatgatcc agaagctgtc tatacaacta ctggtggaaa aattccagta 2400
 aggtggacag caccgaagc catccagtac cggaaattca catcagccag tgatgtatgg 2460
 agctatggaa tagtcatgtg ggaagttatg tcttatggag aaagacctta ttgggacatg 2520
 tcaaatcaag atgttataaa agcaatagaa gaaggttatc gtttaccagc acccatggac 2580
 10 tggccagctg gccttcacca gctaattgtg gattgttggc aaaaggagcg tgctgaaagg 2640
 ccaaaatttg aacagatagt tgggaattcta gacaaaatga ttcgaaaacc aaatagtctg 2700
 aaaactcccc tgggaacttg tagtaggcca ataagccctc ttctggatca aaacactcct 2760
 gatttacta ccttttgttc agttggagaa tggctacaag ctattaagat ggaaagatat 2820
 aaagataatt tcacggcagc tggctacaat tcccttgaat cagtagccag gatgactatt 2880
 15 gaggatgtga tgagtttagg gatcacactg gttggtcatc aaaagaaaat catgagcagc 2940
 attcagacta tgagagcaca aatgctacat ttacatggaa ctggcattca agtgatga 2997

<210> 6
 20 <211> 3217
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A8
 <310> XM001921

<400> 6
 30 ncbnscvwrh mdnctdrtn g nmstrectrst tanmymmsar chbmdrtnc tdstrectr gn 60
 mstmmtanmy rmtsndhstr ycbardasna stagnbankg rahcsmdatv washtmantt 120
 hdbbrandnkh argnbankh msanshahar tntanmycsm bmrnarnvnd tnhsansha 180
 hamrnaaccs snmvrsnmga tggccccgc cggggccgc ctgccccctg cgctctgggt 240
 cgtcacggcc gggcgggcg cggccacctg cgtgtccgc ggcgcggcg aagtgaattt 300
 gctggacacg tcgacctcc acggggactg gggctggctc acgtatccgg ctcatgggtg 360
 35 ggactccatc aacgaggtgg acgagtcctt ccagcccatc cacacgtacc aggtttgcaa 420
 cgctcatgag cccaaccaga acaactggct gcgcacgagc tgggtcccc gagacggcg 480
 ccggcgcgtc tatgttgaga tcaagtttac cctgcgcgac tgcaacagca tgccctgggt 540
 gctgggaccc tgcaaggaga ccttcaacct ctactacctg gagtcggacc ggcacctggg 600
 ggccagcaca caagaaagcc agttcctcaa aatcgacacc attgcccgg acgagagctt 660
 40 cacaggtgcc gaccttgggt tgccggcgtc caagctcaac acggaggtgc gcagtgtggg 720
 tccccacagc aagcgggct tctacctggc ctccaggac ataggtgcct gcctggccat 780
 cctctctctc cgcactactc ataagaagt cctgcccag gtgcgcaatc tggctgcctt 840
 ctccgaggca gtgacggggg ccgactcgtc ctactggtg gaggtgaggg gccagtgcgt 900
 gggcactca gaggagcggg acacacccaa gatgtactgc agcgcggagg gcgagtggt 960
 45 cgtgcccacg ggcaaatgcg tgtgcagtgc cggctacgag gagcggcggg atgcctgtgt 1020
 ggcctgtgag ctgggcttct acaagtgcgc cctggggac cagctgtgtg cccgctgcc 1080
 tccccacagc cactccgcag ctccagccgc ccaagcctgc cactgtgacc tcagctacta 1140
 ccgtgcagcc ctggaccgc cgtcctcagc ctgcaccgg ccaccctcgg caccagtga 1200
 cctgatctcc agtgatgaat ggacatcagt gactctggag tggggccctc ccctggacc 1260
 50 aggtggccgc agtgacatca cctacaatgc cgtgtgccgc cgctgcccct gggcactgag 1320
 ccgctgcgag gcgtgtggga cgggcaccgc ctctgtgcc cagcagacaa gcctgggtga 1380
 ggccagcctg ctggtggcca acctgctggc ccacatgaac tactccttct ggatcgaggc 1440
 cgtcaatggc gtgtccgacc tgagccccga gccccgccg gccgctgtgg tcaacatcac 1500
 cagcaaccag gcagccccgt ccaggtgggt ggtgatccgt caagagcggg cggggcagac 1560
 55 cagcgtctcg ctgctgtggc aggagcccga gcagccgaac ggcacatcc tggagtatga 1620
 gatcaagtac tacgagaagg acaaggagat ccagagctac tccacctca aggcctcac 1680
 caccagagcc accgtctccg gcctcaagcc gggcaccgc tactgtgtcc aggtccgagc 1740
 ccgcacctca gcaggtgtg gccgcttcag ccaggccatg gaggtggaga cggggaaacc 1800
 ccggccccgc tatgacacca ggaccattgt ctggatctgc ctgacgctca tcacgggct 1860
 60 ggtggtgctt ctgctcctgc tcatctgcaa gaagggcac tgtggctaca gcaagctt 1920
 ccaggactcg gacgaggaga agatgcacta tcagaatgga caggcaccct cactgtctt 1980
 cctgcctctg catcaccccc cgggaaagct ccagagccc cagttctatg cggaaaccca 2040

5 caccctacgag gagccaggcc gggcgggccg cagtttcact cgggagatcg aggcctctag 2100
 gatccacatc gagaaaaatca tcggctcttg agactccggg gaagtctgct acgggaggct 2160
 gggggtgcca gggcagcggg atgtgccgt ggccatcaag gccctcaaag cgggctacac 2220
 ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgacctacc 2280
 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340
 gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc cagcacgggc agttcaccat 2400
 catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccgg atgcgctacc tctcagacct 2460
 gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctggtctg 2520
 caaggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gacccgatg ctgcctacac 2580
 10 caccacgggc ggggaagatcc ccatccgctg gacggcccca gaggccatcg ccttccgcac 2640
 cttctcctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtggtc atgtgggagg tgctggccta 2700
 tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760
 gtaccgctg cccgcaccca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820
 ttggcacaag gaccgggcgc agcggcctcg cttctcccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880
 15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcaggt gccaccccc 2940
 tgccttcgtc cggagctgct ttgacctccg agggggcagc ggtggcggtg ggggcctcac 3000
 cgtgggggac tggctggact ccatccgcat gggccggtag cgagaccact tcgctgcggg 3060
 cggatactcc tctctgggca tgggtgtacg catgaacgcc caggacgtgc gcgccctggg 3120
 catcacctc atgggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgcgggccca 3180
 20 gctgaccagc acccaggggc ccgcgcggca cctctga 3217

<210> 7
 <211> 1497
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <308> U83508
 30 <300>

<302> angiopoietin 2
 <310> U83508

35 <400> 7

atgacagttt tcctttcctt tgctttcctc gctgccattc tgactcacat aggggtgcagc 60
 aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
 tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
 cagtacaaca caaacgctct gcagagagat gctccacacg tggaaaccga tttctcttcc 240
 40 cagaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtggct gcaaaaaactt 300
 gagaattaca ttgtggaaaa catgaagtcg gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
 cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tctctctca gactgcagag 420
 cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc cagggtactaa atcaaaactc tcgacttgag 480
 atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
 45 acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
 atggaaggaa aacacaagga agagtgggac accttaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
 ggcttggtta ctcgtaaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
 accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtcacaaac 780
 cttgtcaatc tttgcactaa agaagggtgt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840
 50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctggtt ttaataaaaag tggaaatctac 900
 actattttata ttaataatat gccagaacct aaaaagggtgt tttgcaatat ggatgtcaat 960
 gggggagggt gactgttaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaagaggc 1020
 tgggaaggaa ataaaaatggg ttttggaaat ccctccggtg aatattggct ggggaatgag 1080
 tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
 55 gaagggaacc gagcctattc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaaac 1200
 tataggttgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
 caccgtgctg atttcagcac taaagtgtct gataatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320
 ctcatgttaa caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
 ttctatactg cgggacaaaa ccatggaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
 60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgattc gacctttaga tttttga 1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5
<300>
<310> XM001924

10
<300>
<302> Tiel

<400> 8

atggtctggc	gggtgcccc	tttcttgtc	cccatcctc	tcttggctt	tcatgtggc	60	
gcgccggtg	acctgacg	gctggcca	ctgcccgt	cggaccccc	gcgcttctt	120	
15	ctgacttg	tgtctggga	ggccgggg	gggagggg	cggacgcct	180	
ctgctgctg	agaaggac	ccgtatcgt	cgcacccgc	ccgggccac	cctgcgcct	240	
gcgcgcaac	gttcgcacc	ggtcacgct	cgcggcttc	ccaagccct	ggacctcgt	300	
ggcgtcttc	cctgcgtgg	cggtgctgg	gcgcggcgc	cgcgcgtcat	ctacgtgc	360	
aacagccct	gagcccac	gcttccag	aaggtcac	acactgtga	caaaggtga	420	
20	accgctgt	tttctgc	tgtgcaca	gagaagcag	cagacgtga	480	
aacggatcc	acttctaca	cctggactg	catgaagcc	aggatgggc	gttctgtct	540	
cagctccca	atgtgcag	accatcgag	ggcatctac	gtgccactt	cctggaagc	600	
agccccctg	gcagcgc	cttccggct	atcgtgcgg	gttgtgggc	tgggcgctg	660	
gggccagg	gtaccaagg	gtgccagg	tgccctac	gaggtgtct	ccacgacct	720	
25	gacggcga	gtgtatg	ccctggctt	actggcacc	gctgtgaac	780	
gagggccgt	ttgggcag	ctgccagg	cagtgccag	gcatacagg	ctgccgggc	840	
ctcaccttc	gcctcccag	cccctatgg	tgctcttgt	gatctggct	gagaggaag	900	
cagtgcga	aagcttgt	ccctggct	tttggggct	attgccgac	ccagtgcc	960	
tgtcagaat	gtggcact	tgaccgg	agtggttgt	tctgcccc	tgggtggc	1020	
30	ggagtgc	gtgagaag	agaccggat	ccccagatc	tcaacatgg	ctcagaact	1080
gagttcaac	tagagacga	gccccggat	aactgtgc	ctgcaggga	ccccctccc	1140	
gtgccccga	gcatagag	acgcaagcc	gacggcact	tgctcctgt	caccaagg	1200	
atttgtgag	cagagaag	cacagctga	ttcgagggt	cccgtttgt	tcttgcgg	1260	
agtgggttc	gggagtg	tgtgtccac	tctggcgg	aagacagcc	gcgcttcaa	1320	
35	gtcaatgt	aagtgc	cgtgcccc	gctgcacct	ggctcctga	caagcagag	1380
cgccagctt	tggtctccc	gctggtct	ttctctggg	atggaccat	ctccactgt	1440	
cgctgcact	accggcccc	ggacagtac	atggactgg	cgaccattg	ggtggaccc	1500	
agtgagaac	tgacgtta	gaacctgag	ccaaagac	gatacagtg	tcgtgtgc	1560	
40	ctgagccgg	caggggaag	aggagaggg	gcctggggg	ctcccacct	catgaccac	1620
gactgtcct	agcctttgt	gcagccgtg	ttggagggt	ggcatgtga	aggcactga	1680	
cggctcgct	tgactggtc	cttgccctt	gtgccgggc	cactgggtg	cgacggttt	1740	
ctgctgcgc	tgtgggacg	gacacgggg	caggagcgg	gggagaacg	ctcatcccc	1800	
caggcccg	ctgcccctc	gacgggact	acgcctgg	cccactacca	gctggatgt	1860	
cagctctac	actgcacc	cctggggcc	gcctcgccc	ctgcacacg	gcttctgcc	1920	
45	cccagtggg	ctccagccc	ccgacacct	cacgcccag	ccctctcag	ctccgagat	1980
cagctgac	ggaagcacc	ggaggctct	cctgggcca	tatccaag	cgttgtgg	2040	
gtgcagggt	ctgggggtg	aggagacca	ctgtggatg	acgtggac	gcctgagg	2100	
acaagcacc	tcattccgt	cctcaacgc	agcacgcgt	acctcttc	catgcggg	2160	
agcattcag	ggctcgggg	ctggagca	acagtaga	agtccacc	gggcaacgg	2220	
50	ctgcaggct	agggccagt	cgaagagag	cgggcagct	aagagggcc	ggatcagca	2280
ctgatecct	cggtggtgg	ctccgtgt	gccacctgc	tcaccatcc	ggctgccc	2340	
ttaacctct	tgtgcatcc	cagaagctg	ctgcatcgg	gacgcacct	cacctacc	2400	
tcaggctcg	gagaggag	catcctgc	ttcagctc	ggaccttg	acttacc	2460	
cggccaaa	tgcagccc	gcccctgag	taccagtg	tagagtgg	ggacatcac	2520	
55	tttgcagg	tcacgggg	ggggaact	ggccaggta	tccggggcc	gatcaaga	2580
gacgggct	agatgaac	agccatcaa	atgctgaa	agtatgc	tgaaaatga	2640	
catcgtgac	ttgcgggag	actggaagt	ctgtgcaat	tggggcat	ccccaacat	2700	
atcaacct	tgggggcct	taagaacc	ggttacttg	atatcgct	tgaatatgc	2760	
60	ccctacggg	acctgctag	tttctgcgg	aaaagccgg	tcctagag	tgaccagct	2820
tttgcctga	agcatggg	agcctctac	cttagctcc	ggcagctgt	gcgtttcgc	2880	
agtgatg	ccaatggc	gcagtacct	agtgagaag	agttcatcc	caggggact	2940	
gctgcccga	atgtgctgg	cggagaga	ctggcctcc	agattgcag	cttcggcct	3000	

	tctcggggag	aggaggttta	tgtgaagaag	acgatggggc	gtctccctgt	gcgctggatg	3060
	gccattgagt	ccctgaacta	cagtgtctat	accaccaaga	gtgatgtctg	gtccttttga	3120
	gtcctttctt	gggagatagt	gagccttgga	ggtacaccct	actgtggcat	gacctgtgcc	3180
	gagctctatg	aaaagctgcc	ccagggctac	cgcatggagc	agcctcgaaa	ctgtgacgat	3240
5	gaagtgtacg	agctgatgcg	tcagtgtctg	cgggaccgtc	cctatgagcg	accccccttt	3300
	gcccagattg	cgctacagct	aggccgcagc	ctggaagcca	ggaaggccta	tgtgaacatg	3360
	tcgctgtttg	agaacttcac	ttacgcgggc	attgatgcca	cagctgagga	ggcctga	3417
10	<210> 9						
	<211> 3375						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> TEK						
	<310> L06139						
	<400> 9						
20	atggactctt	tagccagctt	agttctctgt	ggagtcagct	tgctccttct	tggaaactgtg	60
	gaaggtgcc	tggacttgat	cttgatcaat	tccctacctc	ttgtatctga	tgctgaaaca	120
	tctctcacct	gcattgcctc	tgggtggcgc	ccccatgagc	ccatcacctat	aggaaggac	180
	tttgaagcct	taatgaacca	gcaccaggat	ccgctggaag	ttactcaaga	tgtgaccaga	240
	gaatgggcta	aaaaagtgtg	ttggaagaga	gaaaaggcta	gtaagatcaa	tgggtgcttat	300
25	ttctgtgaag	ggcgagttcg	aggagaggca	atcaggatac	gaaccatgaa	gatgcgtcaa	360
	caagcttcct	tccctaccagc	tactttaact	atgactgtgg	acaagggaga	taacgtgaac	420
	atatctttca	aaaaggattt	gattaaagaa	gaagatgcag	tgatttaca	aaatgggtcc	480
	ttcatccatt	cagtgcctcg	gcatgaagta	cctgatattc	tagaagtaca	cctgcctcat	540
	gctcagcccc	aggatgctgg	agtgtactcg	gccagggtata	taggaggaaa	cctcttcacc	600
30	tcggccttca	ccaggctgat	agtccggaga	tgtgaagccc	agaagtgggg	acctgaatgc	660
	aaccatctct	gtactgcttg	tatgaacaat	gggtgtctgc	atgaagatac	tggagaatgc	720
	atttgccctc	ctgggtttat	gggaaggacg	tgtgagaagg	cttgtgaact	gcacacgttt	780
	ggcagaactt	gtaaagaaag	gtgcagtgga	caagagggat	gcaagtctta	tgtgttctgt	840
	ctccctgacc	cctatgggtg	ttcctgtgcc	acaggctgga	agggctctgca	gtgcaatgaa	900
35	gcatgccacc	ctgggtttta	cgggccagat	tgtgaagctta	gggtgcagctg	caacaatggg	960
	gagatgtgtg	atcgcttcca	aggatgtctc	tgctctccag	gatggcaggg	gctccagtgt	1020
	gagagagaag	gcataccgag	gatgacccca	agatagtggt	atttgccaga	tcataataga	1080
	gtaaacagtg	gtaaatttaa	tcccatttgc	aaagcttctg	gctggccgct	acctactaat	1140
	gaagaaatga	ccctgggtgaa	gccggatggg	acagtgtctc	atccaaaaga	ctttaaccat	1200
40	acggatcatt	tctcagtagc	catattcacc	atccaccgga	tcctcccccc	tgactcagga	1260
	gtttgggtct	gcagtggtga	cacagtgtctc	gggtgggtgg	aaaagccctt	caacatttct	1320
	gttaaagtct	ttccaaagcc	cctgaatgcc	ccaaacgtga	ttgacactgg	acataacttt	1380
	gctgtcatca	acatcagctc	tgagccttac	tttggggatg	gaccaatcaa	atccaagaag	1440
	cttctataca	aaccctgtta	tcactatgag	gcttggcaac	atattcaagt	gacaaatgag	1500
45	attgttacac	tcaactattt	ggaacctcgg	acagaatatg	aactctgtgt	gcaactgggtc	1560
	cgctgtggag	aggggtggga	agggcatcct	ggacctgtga	gacgcttcac	aacagcttct	1620
	atcggactcc	ctcctccaag	aggtctaaat	ctcctgccta	aaagtcagac	cactctaaat	1680
	ttgacctggc	aaccaatatt	tccaagctcg	gaagatgact	tttatgttga	agtggagaga	1740
	aggtctgtgc	aaaaaagtga	tcagcagaat	attaaagtgc	caggcaactt	gacttcgggtg	1800
50	ctacttaaca	acttacatcc	caggggagcag	tacgtgggtc	gagctagagt	caacaccaag	1860
	gcccaggggg	aatggagtga	agatctcact	gcttggacc	ttagtgcacat	tcttctcctc	1920
	caaccagaaa	acatcaagat	ttccaacatt	acacactcct	cggctgtgat	ttcttggaca	1980
	atattggatg	gctattctat	ttcttctatt	actatccgtt	acaagggttca	aggcaagaat	2040
	gaagaccagc	acgttgatgt	gaagataaag	aatgccacca	tcattcagta	tcagctcaag	2100
55	ggcctagagc	ctgaaacagc	ataccagggtg	gacatttttg	cagagaacaa	catagggtca	2160
	agcaaccagc	ccttttctca	tgaactgggtg	accctccag	aatctcaagc	accagcgac	2220
	ctcggagggg	ggaagatgct	gcttatagcc	atccttggct	ctgctggaat	gacctgcctg	2280
	actgtgctgt	tggcctttct	gatcatattg	caattgaaga	gggcaaagtgt	gcaaaggaga	2340
	atggcccaag	ccttccaaaa	cgtgagggaa	gaaccagctg	tgcagttcaa	ctcaggggact	2400
60	ctggccctaa	acaggaaggt	caaaaacaac	ccagatccta	caatttatcc	agtgtctgac	2460
	tggaaatgaca	tcaaatctca	agatgtgatt	ggggagggca	attttggcca	agttctctaa	2520
	gcgcgcacat	agaaggatgg	gttacgcatg	gatgtgtcca	tcaaaagaat	gaaagaatat	2580

5 gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttga 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgccccca tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
 gagacggacc cagcattttgc cattgccaat agcaccgct ccacactgtc ctcccagcag 2820
 10 ctccttcact tcgctgccga cgtggcccgg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
 gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 15 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcgagg gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgccca gatattggtg tccttaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10
 <211> 2409
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <300>
 25 <302> beta5 integrin
 <310> X53002
 <400> 10

30 ncbsncvwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
 ctcctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
 cggctccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggagggt 240
 gagatagaga gcccagccag cagcttccat gtccctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300
 35 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 ctccggcccg gtgacaagac caccttccag ctacaggttc gccagggtgga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccgggtg 540
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgagggtac 600
 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagttg tttccaaatt gcgtccctc ctttgggttc 660
 40 cgccatctgc tgccctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaacacag 720
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcactgc atttgcctgt gttcacaaaca 840
 gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
 45 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 tcccttgccct tgcttggaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020
 acaaaaaacc atttatgtct gtacaagaat ttacagccc tgatacctgg aacaacggtg 1080
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatatg 1140
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 actgctacct gccaaagatgg ggtatcctat cctgggtcaga ggaagtgtga ggtctgaag 1260
 50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgttgcccct cggcgccggtg ggtatccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact ctgcagtcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggtacct gggcaccagg 1500
 55 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggag tgcagctgca accagtgtc ctgcttcgag 1620
 agcgagtttg gcaagatcta tgggcctttc ttgtagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
 aacaaggag tctctgtctc aggccatggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcacggag 1860
 60 ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgcctcacct gcccgatgc atgcagcacc 1920
 aagagagatt gcgtcgagtg cctgtgtctc aacctggga aacctgacaa ccagcctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

		gaggctgtgc	tatgttttcta	caaaaccgcc	aaggactgcg	tcattgatgtt	cacctatgtg	2100
		gagctcccca	gtgggaagtc	caacctgacc	gtcctcaggg	agccagagtg	tggaaacacc	2160
		cccaacgcca	tgaccatcct	cctggctgtg	gtcggtagca	tcctccttgt	tgggcttgca	2220
		ctcctggcta	tctggaagct	gcttgtcacc	atccacgacc	ggagggagtt	tgcaaagttt	2280
5		cagagcgagc	gatccagggc	ccgctatgaa	atggcttcaa	atccattata	cagaaagcct	2340
		atctccacgc	acactgtgga	cttcaccttc	aacaagttca	acaaatccta	caatgggcact	2400
		gtggactga						2409
10	<210>	11						
	<211>	2367						
	<212>	DNA						
	<213>	Homo sapiens						
15	<300>							
	<302>	beta3 integrin						
	<310>	NM000212						
	<400>	11						
20		atgcgagcgc	ggccgcggcc	ccggccgctc	tgggcgactg	tgctggcgct	ggggggcgctg	60
		gcggggcggtg	gcgtaggagg	gcccacacac	tgtaccacgc	gaggtgtgag	ctcctgccag	120
		cagtgccttg	ctgtgagccc	catgtgtgcc	tggtgtctctg	atgaggccct	gcctctgggc	180
		tcacctcgct	gtgacctgaa	ggagaatctg	ctgaaggata	actgtgcccc	agaatccatc	240
		gagttcccag	tgagtgaggg	ccgagtacta	gaggacaggg	ccctcagcga	caagggctct	300
25		ggagacagct	cccaggtcac	tcaagtcagt	ccccagagga	ttgcactccg	gctccggcca	360
		gatgattcga	agaatttctc	catccaagtg	cggcaggtgg	aggattaccc	tgtggacatc	420
		tactacttga	tggacctgtc	ttactccatg	aaggatgatc	tgtggagcat	ccagaacctg	480
		ggtaccaagc	tggccaccca	gatgcgaaag	ctcaccagta	acctgcggat	tggcttcggg	540
		gcatttgtgg	acaagcctgt	gtcaccatac	atgtatatct	ccccaccaga	ggccctcgaa	600
30		aacccctgct	atgatatgaa	gaccacctgc	ttgcccattg	ttggctacaa	acacgtgctg	660
		acgctaactg	accaggtgac	ccgcttcaat	gaggaagtga	agaagcagag	tgtgtcacgg	720
		aaccgagatg	ccccagaggg	tggctttgat	gccatcatgc	aggctacagt	ctgtgatgaa	780
		aagattggct	ggaggaatga	tgcattccac	ttgctgggtg	ttaccactga	tgccaagact	840
		catatagcat	tggacggaag	gctggcaggg	attgtccagc	ctaatagcgg	gcagtgtcat	900
35		gttggtagtg	acaatcatta	ctctgcctcc	actaccatgg	attatccctc	tttggggctg	960
		atgactgaga	agctatccca	gaaaaacatc	aatttgcatt	ttgcagtga	tgaatatgta	1020
		gtcaatctct	atcagaacta	tagtgagctc	atcccaggga	ccacagttgg	ggttctgtcc	1080
		atggattcca	gcaatgtcct	ccagctcatt	gttgatgctt	atgggaaaat	ccgttctaaa	1140
		gtagagctgg	aagtgcgtga	cctccctgaa	gagttgtctc	tatccttcaa	tgccacctgc	1200
40		ctcaacaatg	aggctcatcc	tggcctcaag	tcttgtatgg	gactcaagat	tggagacacg	1260
		gtgagcttca	gcattgaggg	caagggtgca	ggctgtcccc	aggagaagga	gaagtccttt	1320
		accataaagc	ccgtgggctt	caaggacagc	ctgatcgctc	aggctcacctt	tgattgtgac	1380
		tgtgcctgcc	aggcccaagc	tgaacctaat	agccatcgct	gcaacaatgg	caatgggacc	1440
		tttgagtgtg	gggtatgccc	ttgtgggcct	ggctggctgg	gatcccagtg	tgagtgtctc	1500
45		gaggaggact	atcgcccttc	ccagcaggac	gaatgcagcc	cccgggaggg	tcagcccgctc	1560
		tgagccagc	ggggcgagtg	cctctgtggg	caatgtgtct	gccacagcag	tgactttggc	1620
		aagatcacgg	gcaagtactg	cgagtgtgac	gacttctcct	gtgtccgcta	caagggggag	1680
		atgtgctcag	gcatggcca	gtgcagctgt	ggggactgcc	tgtgtgactc	cgactggacc	1740
		ggctactact	gcaactgtac	cacgcgtact	gacacctgca	tgtccagcaa	tgggctgctg	1800
50		tgacagcgcc	gcccgaagtg	tgaatgtggc	agctgtgtct	gtatccagcc	gggtcctcat	1860
		ggggacacct	gtgagaagtg	ccccacctgc	ccagatgcct	gcacctttaa	gaaagaatgt	1920
		gtggagtgtg	agaagtttga	ccgggagccc	tacatgaccg	aaaatacctg	caaccgttac	1980
		tgccgtgacg	agattgagtc	agtgaagag	cttaaggaca	ctggcaagga	tgagtgtaat	2040
		tgtacctata	agaatgagga	tgactgtgtc	gtcagattcc	agtactatga	agattctagt	2100
55		ggaaagtcca	tcctgtatgt	ggtagaagag	ccagagtgtc	ccaagggccc	tgacatcctg	2160
		gtggctcctg	tctcagtgtg	gggggccatt	ctgctcattg	gccttgccgc	cctgtctatc	2220
		tggaaactcc	tcatcaccat	ccacgaccga	aaagaattcg	ctaaatttga	ggaagaacgc	2280
		gccagagcaa	aatgggacac	agccaacaac	ccactgtata	aagaggccac	gtctaccttc	2340
60		accaatatca	cgtaccgggg	cacttaa				2367
	<210>	12						

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atgggttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggctccc ggggctccc gcttcttttc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgcccgcgc ttcaacctag acgtgggacag tcctgccgag 120
tactctggcc ccgaggaag ttacttcggc ttcccggtgg atttcttcgt gcccgagcg 180
tcttcccggg tggttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggctct caaatgtgac tgggtcttcta cccgcgggtg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaggatg atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgcttttct 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggatcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
20 cttgggtggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacgaccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tttttgggtt attctgtggc tgcggagat 780
ttcaatgggt atggcataga tgactttgtt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtccctct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgacaggttt ggcatgcca tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgtccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tggaaatca acaggcttga acgcagctcc atctcaaata 1260
cttgaagggc atgtgggtgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgtctggtc tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tctgttttta atgttaggtt ctgcttaaac gcagatggca aaggagtact tccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggtt aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620
gcactgtttc tctacagcag gtcccaagtt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaaccat tcttaaccag ttacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agttctgtga 1920
gatagtgatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gctcagaatc aaggagaagg tgctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcgggggtgt ccgaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tgtgaccttg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctggtct tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagtgtga 2280
tctcacaaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taaggaggat ctcgagtcct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgttgggt cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcatc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct tacaatatata ataataaacac tctgttgtat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaaac actgaaaaga atgacacggg tgccgggcaa 2640
ggtgagcggg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagtgc tcagtgtctt aagattgtct gccaaagtgg gagattagac 2760
agaggaaaaga gtgcaatctt gtacgtaaaag ctattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcttc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880
tttccctata agaatcttcc aattgaggat atcaccact ccatctggg taccactaat 2940
gtcacctggg gcattcagcc agcggccatg cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000
60 gttctagcag gattgttgc actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13
<211> 402
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
10 <310> AF000177

<400> 13
atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggtt 60
ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggctctac taggagaaat agacttggaa 240
aaggagagtg acacaccctt ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

<210> 14
<211> 1923
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> c-myb
30 <310> NM005375

<400> 14
atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300
cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaagggtc aacaggaagg ttatctgcag 600
gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
atgggttttg ctacaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
cagagacact ataattgatga agaccctgag aaggaaaaagc gaataaagga attagaattg 900
ctcctaattg caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
50 cctggctccc tacctgaaga aagcgctcgc ccagcaagggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
accattctgg ataattgtta gaacctctta gaatttgagc aaactctcca atttatagat 1200
tctttcttaa acacttccag taacctagaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
tccaccccc tcatgtgtca caaattgact gttacaacac cattedcatag agaccagact 1320
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccctcag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccatcc aaacatgcac ttgcagctca agaaaattaaa 1440
tacggctccc tgaagatgct acctcagaca cctctcctc tagtagaaga tctgcaggat 1500
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttctg agtttcaaga aaatggacca 1560
cccttactga agaaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620
ttctgtcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agtccggtt taatggcacc agcatcagaa 1740
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggctcctt ggagcagatg 1800
ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcacccctgt gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctgggtcatg 1920
 tga 1923

5 <210> 15
 <211> 544
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> c-myc
 <310> J00120

15 <400> 15
 gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc accgcccggc cccggccgct cctgggtccc 60
 ctccctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
 ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
 cagcgagagg cagagggagc gagcggggcg cgggctaggg tggaagagcc gggcgagcag 240
 agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttgcgctctg 300
 20 gcccagccct cccgctgac cccagccag cggctccgaa cccttgccgc atccacgaaa 360
 ctttgcccat agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
 ggcactctcc cgacgcgggg aggtattctt gcccatattg ggacacttcc ccgcccgtgc 480
 caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
 gtag 544

25 <210> 16
 <211> 618
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin-A1
 <310> NM004428

35 <400> 16
 atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgtgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
 cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagtccgga atgaggacta caccatacat 120
 gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tctccgcaat atgaagatca ctctgtggca 180
 40 gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
 cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cactgcaacc ggcccagtgc caagcatggc 300
 ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcacctggg caaggagttc 360
 aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
 ttgagggtga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccatgtcaat 480
 45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagagggtg gggttctaca tagcatcggg 540
 cacagtgcgt ccccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgtcct tccacttctg 600
 ctgctgcaaa ccccgtga 618

50 <210> 17
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <400> 17
 atggcgcccg cgcagcgccc gctgctcccg ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgcgc 60
 ccgcccctcg cgcgcgccga ggacgcggcc cgcgccaaact cggaccgcta cgcgctctac 120
 tggaaccgca gcaacccag gttccacgca ggccggggg acgacggcgg gggctacacg 180
 gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgctg 240
 60 ccgcccggcg agcgcagtgga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
 tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
 ggggggcccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc ccggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
 5 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctggggttcct ag 642

<210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787

15 <400> 18
 atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgcgct gctgcgctg 60
 ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtggggcccg gggcgggacc gggggccgga 240
 ggccggggcag agcagtagct gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg c aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 25 atgaaggtgt tcgtctgctg cgctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctccccagt tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cacctgcccc tggccgtggg catcgccttc ttctcatga cgttcttggc ctccag 717

30 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784

40 <400> 19
 atgcggctgc tgccccctgct gcggactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccccctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct caggttgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtagat ggtggactgg 240
 45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggcttttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttcgtct tctgcgaatt 600
 ctgtga 606

55 <210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962

<400> 20
 atgttgcaacg tggagatgtt gacgctggtg tttctggtgc tctggatgtg tgtgttcagc 60
 caggaccccg gctccaaggc cgtcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120
 cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatgtt 180
 5 tttctgcccct actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgcctctctac 240
 atgggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaaggggt caagagatgg 300
 gaatgtaacc ggcctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaaa attccagctc 360
 ttactccct tttctctagg atttgaattc aggcaggcc gagaatattt ctacatctcc 420
 tctgcaatcc cagataatgg aagaaggctc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
 10 acaaatagct gtatgaaaac tataggtgtt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540
 gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600
 ggcgagaacg cggcacaac accaaggata cccagccgac ttttggcaat cctactgttc 660
 ctctggcgga tgcttttgac attatag 687

15
 <210> 21
 <211> 2955
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20
 <400> 21
 atggccctgg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
 acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcctgctgcc 120
 ggggtgggaag aagtcagtggt ctacgatgaa aacctgaaca ccacccgcac ctaccaggtg 180
 25 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccacctcat caaccggcgg 240
 ggggcccacat gcatctacac agagatgcgc ttactgtga ggaactgcag cagcctccct 300
 aatgtcccag gatcctgcaa ggagaccttc aacttgtatt actatgagac tgactctgtc 360
 attgccacca agaagtcagc cttctggtct gaggccccct acctcaaagt agacaccatt 420
 gctgcagatg agagcttctc ccagggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
 30 gaagtcagga gctttgggac tcttactcgg aatggttttt acctcgcttt tcaggattat 540
 ggagcctgta tgtctctctc ttctgtcgtt gtcttcttca aaaagtgttc cagcattgtg 600
 caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctggtgatt 660
 gctcggggca catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
 aacggggatg gggaaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780
 35 cctgagaaca gcgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagcgaggaa 840
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagaggc gtctcccact 900
 tgcacctgtc ggaccgggta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgact 960
 agcgtcccat caggtccccg caatgttatc tccatcgtca atgagacgtc catcattctg 1020
 gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctaaa catcatctgc 1080
 40 aaaaagtgcc gggcagaccg ccggagctgc tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140
 cccaggcagc tgggctgac ggagtgcgc gtctccatca gcagcctgtg ggcccacacc 1200
 ccctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagtctcca gcaagagtcc ctcccccca 1260
 cagcacgtct ctgtcaacat caccacaaac caagccgccc cctccacgt tcccatcatg 1320
 caccaagtca gtgccactat gaggagcatc accttgatc ggccacagcc ggagcagccc 1380
 45 aatggcatca tcctggacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
 tcctccatgg ccaggagtca gaccaacaca tcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
 gtatatgtgg tacaggtgcg tgcccgact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcat agctgaggga gcagctgcc 1620
 ctgattgtcg gctcggcagc ggccggggtc gtgttcgttg tgtccttggg ggccatctct 1680
 50 atcgtctgta gcaggaacg ggcttatagc aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740
 cattacagca caggccgagg ctccccagg atgaagatct acattgacct ctacattat 1800
 gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
 attgaagagg tcatcggagc aggggagttt ggagaagtgt acaagggcg tttgaaactg 1920
 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagacctga aggcagggtg ctccggagaag 1980
 55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggac agttcgacca tcctaaccatc 2040
 attcgcctgg aggggtgtgt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100
 gagaatgggt catttgatc tttctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
 cttgtgggta tgctcagggg catcgctgct ggcatgaagt acctggctga gatgaattat 2220
 gtgcacggg acctggctgc taggaacatt ctgggtcaaca gtaacctggg gtgcaagggt 2280
 60 tccgactttg gcctctccg ctacctccag gatgacacat cagatcccac ctacaccag 2340
 tccttgggag ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
 ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

5 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc cccaccccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag cgggccccgg tttgcgga tttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggcaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
 10 cccctgctcg accgctccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttctca ctgctggctt cacttcctc 2820
 cagctgggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 acggcaatgg catga 2955

15 <210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <400> 22
 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgtgctcgc cgccgtggaa 60
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcatcctcca 120
 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcgctt gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagt ccccgcatc 600
 atccagaatg gcgccatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctgggtgcc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780
 gaggcgcttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg accctgttac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggcc 900
 accaactgtg ttgcccga tggctactac agagcagacc tggacccctt ggacatgcc 960
 tgcacaacca tcccctccgc gcccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 tacgcaccac cctgacctag cctgaccgag ccacgcattt acatcagtg cctgtggcc 1200
 cacacccagt acaccttcga gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagccccctc 1260
 tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggagtgctc 1320
 40 atcatgcatac aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380
 cagcccaatg cgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagtga 1440
 tacaacgcca acccataaaa aagccccacc aaacagggtc cctgcaggg cctcaaagc 1500
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560
 45 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccagtgacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 ttgccactca tcatcggtc ctccggcgtt ggctgggtct tcctcattgc tgtgggtgtc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 50 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gactttggcg aggtctgcag tggccacctg 1920
 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gctccatca tgggccagtt cgaccatcc 2040
 aacgtcatcc cctggagggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
 ttcatggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
 55 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggagacatg 2220
 aactatgttc accgtgacct gggtgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacagcttt cttagaggacg atacctcaga cccacctac 2340
 accagtcccc tggcggaaaa cgtcccatc cgtggacag ccccggaagc catccagtac 2400
 cggaagtcca cctcgccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
 60 tcctatgggg agcgcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccattgag 2520
 caggactatc gggtgccacc gcccatggac tgcccagagc ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caacaccgg cccaagtctg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggctggagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtctg	tggagggcca	gccactcgcc	aggaggccac	ggggccacgg	aagaaccaag	3000
	cgggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcgccgc	gccgcgccgc	tgcgcgccgc	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgccgcgcc	gctgccgggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtgg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccagggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcagg	ccagaacaac	tggcttcgca	cgggggttcat	ctggcgccgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacccct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcggttggtg	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcgagc	540
	tttggggcac	tttccaaggc	tggcttctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgcttgcgatg	600
	tcgtctcatc	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agaccctcac	tggggcgagg	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcattcccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggatgg	tgccctgtggg	tgccctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaaag	840
	gagtcaccagt	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggccc	900
	tgccctcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgtctc	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgctc	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggg	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaatatcac	cacaaaccag	gctgccccgt	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggaactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgccctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgctgcagctg	cacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccagggtcc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tcccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggctg	tcgtggtcat	cgctatcgtc	1740
	tgccctcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgctcctg	gaatgaagg	ttatattgac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggaat	ttggggaagt	gtgccgtgg	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagagggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggc	tacaccgaga	ggcagcgggc	ggacttccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	caccccaata	taatccggct	cgagggcggtg	2100
	gtcacccaaa	gtcggccagt	tatgatcctc	actgagttca	tggaaaactg	cgccctggac	2160
	tccttcctcc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggtcatcc	agctggtggg	catgttgccg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctgggt	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaag	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttcctgg	aggatgaccc	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccatccgct	ggactgcccc	agaggccata	gctatcgga	agttcacttc	tgctagtgat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccgggt	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgtggactg	gctgggtgcg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aatcttccca	gattgtcaat	accctggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcatttgccag	cgctcagtct	ggcatgtcac	agccccctct	ggaccgcacg	2760

gtccagatt acacaacctt cagcagatt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
cggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggt ggcccagatg 2880
acggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940
agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtgca ggtctga 2997

5

<210> 24
<211> 2964
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<400> 24
atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tcgttggccg cagctttgga agagaccctg 60
ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacaggttg ggtcccacgg 240
cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgcctgagtg cctgtccctg 300
cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgatgcg 360
gacacggcca cgccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
20 gtggccgagg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaagggtgaat 480
gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540
caggggtgct gcatggccct gctatccctg cacctcttct acaaaaagtg cgcccagctg 600
actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccggtggc 660
ggtagctgcg tgggtggatgc cgtccccgcc cctggcccca gccccagcct ctactgccgt 720
25 gaggatggcc agtggggcca acagccggctc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
gcagctgagg ggaacaccaa gtgccgagcc tgtgccagg gcacctcaa gccctgtca 840
ggagaagggt cctgccagcc atgccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 900
gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttcagg gcacgcacag acccccgggg tgcaccctgc 960
accacccctc cttcggtccc gcggagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
30 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggt ggccgagagg acctcaccta cgccctccgc 1080
tgccgggagc gccgaccgg aggcctcctg ggcctctgag ggggagacct gacttttgac 1140
cccgcccccc gggacctggg ggagccctgg gtggtgggtc gagggctacg tccggacttc 1200
acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac gggggccgct 1260
ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtag ctctgtagt gtctgacatc 1320
35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcacc 1380
agtggggcgt gctgggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggtgccgac 1440
agcgtgcggt tctgaagac gtcaaaaaac cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
gccagctacc tgggtcaggt acgggcgcgc tctgaggccg gctacggggc cttcgggcag 1560
gaacatcaca gccagaccca actggatgag agcgagggtt ggccgggagca gctggccctg 1620
40 attgcgggca cggcagtcgt ggggtgtggtc ctggtcctgg tggtcattgt ggtcgcagtt 1680
ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gatcccaact acacggagac acacggagag 1740
tatctcatcg gacatggtag taaggctctac atcgaccctt tcaactatga agacccta 1800
gaggctgtga gggaatttgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagagggtg 1860
attgggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggcgggc tcaaggcccc agggaagaag 1920
45 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtgag 1980
tttctgagcg aggcctccat catgggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
ggcgtgggtc ccaacagcat gccgctcatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
ctggactcct tcctgcggct aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
ctgcgggggc tcgctcggg catgcggtac cttgccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
ctttcccgat tctggagga gaactcttcc gatccacact acacgagctc cctgggagga 2340
aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2400
agtatgcct ggagttacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccg 2460
tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2520
55 ccgccccagc actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580
cggaatgccc ggccccgctt cccccagggtg gtcagcgccc tggacaagat gatccgggac 2640
cccgccagcc tcaaaatcgt ggccccggag aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2700
cagcggcagc ctactactc agcttttggc tctgtggcg agtggcttcg ggccatcaaa 2760
atgggaagat acgaagccg tttcgcagcc gctggctttg gtccttcga gctggtcagc 2820
60 catatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
atcttggcca ctgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
ggaggaccgg ccccgagta ctga 2964

<210> 25
<211> 1041
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-B1
10 <310> NM004429

<400> 25
atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
15 aaccccaagt tcctgagtgga gaagggttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180
gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
gtgcggcctg agcagcgagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300
tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
tacetggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600
tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
25 ttccgcgctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaaggtg 960
agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccca gagcccgcg 1020
30 aacatctact acaaggtctg a 1041

<210> 26
<211> 1002
35 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<400> 26
40 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
agaactgcga ttcccaaacc gatagtttta gacccatctt attggaattc ctccaactcc 120
aaattttctac ctggacaagg actggtacta taccacacaga taggagacaa attggatatt 180
atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agttttatatg 240
45 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaatc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
tcttttgagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagtctt gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
aaaccaaacc caggttctag cacagcggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
ctcgggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720
atcatcatca cgctgggtgt cctcttctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
ccgcagcaca cgaccacgct gtgcgtcagc acactggcca caccgaagcg cagcgggaac 840
55 aacacggct cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
tgccctcact acgagaaggt cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
atgccccgcg agagcccggc gaacattttac tacaaggtct ga 1002

60 <210> 27
<211> 1023
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5 atgggggcccc cccattcttg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
  gttttggggc tgggtgtctg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggccaataag 120
  aggttccagg cagagggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
  ctctgcccc gggcccgcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
  ctgtacctgg tagggggtgc tcagggcccg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
  cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
  tcggtatggg cccgggagg cctggagagc ctgcaggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
  atgaagggtg ttctccgagt gggacaaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
  gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
  gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccccctg 660
15 cccccctcca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
  ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcgggcca gccttcggag 780
  agtcgccacc ctggtcctgg ctccctcggg aggggaggg ctctgggcct ggggggtgga 840
  ggtgggatgg gacctcgga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
  ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtg ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
  tga 1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctocctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
  gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctgggtgcag 120
  cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctgggtgt cgtgccctgg 180
  gacgcacggc cgcccccgcc cgccccctcc ttccgccagg tgtcctgcct gaaggagctg 240
  gtggcccgag tgctgcagag gctgtgcgag cgcgccgcga agaactgtgt ggcttcggc 300
  ttccgcgctg tggacggggc ccgcgggggc ccccccgagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcggt ggggctgctg 420
  ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cacctgctgg cagctgcgc gctctttgtg 480
  ctggtggctc ccagctgcgc ctaccagggt tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
  gccactcagg ccgcggcccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
  cgggcctgga accatagcgt caggggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccagggcgt 720
  ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gtggggcagg ggtcctgggc ccacccgggc 780
  aggacgcgtg gaccgagtga ccgtgggttt tgtgtgggtt cactgccag acccgccgaa 840
  gaagccacct ctttgagggt tgcgctctct ggcacgcgcc actcccaccc atccgtgggc 900
  cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cactccctg ggacacgcct 960
50 tgtcccccg tgtacgccga gaccaagcac ttccctact cctcaggcga caaggagcag 1020
  ctgcggccct ccttctact cagctctctg agggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
  gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
  cgctgcccc agcgtactg gcaaagtgcg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
  gcgcagtgcc cctacggggg gtcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag ccccagggt ctgtggcggc ccccgaggag 1320
  gaggcacacg acccccgtcg cctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
  gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggtgggtgc ccccaggcct ctggggctcc 1440
  aggcaaacg aacgccgctt cctcagggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
  gccaaagctc cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tcggggactg cgcttggctg 1560
60 cgaggagacc cagggggtgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
  ctggccaagt tccgtcactg ctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggctcttc 1680
  ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
 ctgtcgggaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tccccaaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcggggc cggcgcgccg gcctcctggg cgctctgtg 2040
 ctgggcctgg acgatatacca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcggggccag 2100
 gaccgcgcg ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
 cccagggaca ggctcacgga ggcatcgcgc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220
 gtgcgtcggg atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggcttcaag 2280
 10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagttcgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgagc agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttcccta cgcttcattg gccaccacgc cgtgcgcata 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgcagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttgggtg cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctgcgt ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tgggtgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820
 gaggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgcag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tcctcctgct gcaggcgctac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 ttctcatcagc aagtttggaa gaaccccaaca tttttcctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 tccctctgct actccatcct gaaaagccaag aacgcaggga tgtcgttggg ggccaagggc 3180
 25 gccgcgggct ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagctgactc gacaccgtgt cacttacgtg ccactcctgg ggctactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtcggaagct cccggggacg acgtgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgata caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctccttg atattctcga cacagcaggt 180
 caagaggagt acagtgcaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 45 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 50 tcaaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

55 <210> 30
 <211> 3840
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> mdr-1
 <310> AF016535
 <400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtggttggag	aaatgacaga	tatcttttga	240
5	aatgcaggaa	atttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acaggggtct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attgggtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcagggtt	catttttggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctgggttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gatttttgcc	660
	atcagtcctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcatttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgcttttc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaa	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaagggtga	gagtggcgag	1260
	acggtggccc	tggttggaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtgca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacaga	gggatgggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcacatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccctatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	gggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accatttgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggttc	1800
	gatgatggag	tcatgttggg	gaaaggaaat	catgatgaac	tcattgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaatgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaaatg	gccttatttt	gtgttggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaaatta	tttctttttat	tacattttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttcogat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccttaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattacca	gaatatagca	2520
	aatcttgagg	caggaataat	tatatccttc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttcttttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tggaattaca	2820
	ttttccttca	ccaggccaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggtg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggt	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatac	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaatagcc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccogacc	ggacatocca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtgggtccg	3240
55	ctcctgggag	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtocca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttgatgaa	3600
	gccacgctcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaag gcatctattt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgctg cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgacg gtgctgctgt gggaagaagg agaagagctg 180
gagctggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg ctttctctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggtccagg aaggtgaaga agggcgtcca 480
aaggatgacc gccacctccg tggtgtggc taccttcccg gctgcccggt ctccaatggg 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttccctg aaatgctgca acaccaccaa atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctcttgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaaag ctatatggtg 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgccaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctctct ctgtactaaa agtggctgta accaccacaga cctggatgtc 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataa ctgccagact gtggggaggc actctctctt ggacctaaac ctgaaatccc 1020
ctctctctgc ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tccctcgggt cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggccaa tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgtgtgtgt 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

<210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggtgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atgggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtctc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggtcgac 480
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggctc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtagcaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33
 10 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcccgtg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
 ctccctcctc actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccactcttgt ggcgggagtg 540
 ctccaccgct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

20 <210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34
 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 35 gagggtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcccgtg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
 40 ctccctcaagc ctccctcacc ccaccaccgc gccctcacca ccgccctgc ccaccgtcc 540
 ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtgggtgccct 600
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35
 55 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggcccg 180
 gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaagggt 240
 ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300
 60 ggttggtatc aagaccaggg tggttgggac ggcctcctct cctacttttg gacgccacg 360
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> Bax epsolin
 10 <310> AF007826

 <400> 36
 atggacgggt cccgggagca gccagaggc ggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 15 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ctggcgtaga atggcgtagt ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 <210> 37
 25 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> bcl-w
 30 <310> U59747

 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 35 aagctgagggc agaagggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgccacc 180
 ttctctgatc tggcggtctca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggga 360
 40 caagtgcagg agtggatggg gccctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacgggggac gggccctgga ggagggcgcg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcatcagtg aggacagtg tgacgggggc cgtggcactg 540
 gggggccctg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

 45 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 50 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

 55 <400> 38
 atggagggcg ccggcggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gtcacatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcac ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggtttacca tcagctatct gcgtgtgagg aaacttcttg atgctggtga tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttggg tggttttgtt 300
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtga caaatatcatg 360
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcaact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtggt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttagggcggc caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtagtggt gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgc 1080
cttaaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gcccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcaccaaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgtga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaaccattt tctactcagg acacagattt agacttgag 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtccctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaatt ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagt ccacatcat accataaga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaactgt ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgctc gagaaagcga 2160
30 aaaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaaagaca attattttaa taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc agggtagaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaactg a
2481

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

<400> 39
atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgagg gcccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggcgag gtgggtgcgt gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagg gctgggtgcc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggccga 360
gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcg cctgacggcc 420
55 gagggggcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a
481

<210> 40
60 <211> 110
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<300>
<302> ID2B
<310> M96843

5

<400> 40
tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttgagc caccgcctgg 60
gcacatccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15

<300>
<302> ID4
<310> Y07958

20

<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcaagg cgcgcgcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag caccggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgcgcg cgggcgcggc agcgcgctgt aaggcgggcg agggcgcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctgggtgcc 240
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgggccc tgctgaggca gccaccaccg 360
cccgcgccgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgcgcgcgcg gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42
<211> 462
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35

<300>
<302> IGF1
<310> NM000618

40

<400> 42
atgggaaaaa tcagcagctc tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aaggatgaaga tgcacacccat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac agggatatggc 240
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43
<211> 591
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55

<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607

60

<400> 43
atgaggacct tggcttgccg gctgctcttc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgagggtgac gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagagaa gcggccccctg 240
 5 cccattcggga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccagggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540
 10 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568

20 <400> 44

atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gtctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgaccat 180
 25 cctgtgtggc cagcatgctg tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240
 aacgaggaa acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgtc 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgacctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tccgtgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45

atgcggttcc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 45 ctccctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 gagcttgctc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccc caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcgg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca cgtgggctt cctccctaag gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgctt actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca gggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttgga tatgccttac ccatccgct ccattcctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgaccat 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcaccgtg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtggtcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccgggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

```

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtg 1260
gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
ctgccgcccc cgctgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
5 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgcgtct gcagcacgtg 1500
gatcggccac tgtcgggtgc ctgcacgctg cgcaacgctg tgggccagga cacgcaggag 1560
gtcatcgtgg tgccacactc cttgcccttt aagtggtgg tgatctcagc catcctggcc 1620
ctggtggtgc tcaccatcat ctcccttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
10 tacgtggacc ccacgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggaggc cagggttcat 1860
ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
    <211> 1176
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20 <300>
    <302> TGFbeta1
    <310> NM000660

    <400> 46
25 atgcccgcct ccgggctgcg gctgctgccc ctgctgctac cgctgctgtg gctactggtg 60
   ctgacgcctg gcccgccggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
   gtgaagcgga agcgcacgca ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
   agccccccga gccaggggga ggtgcccggc ggcccgcctg ccgaggccgt gctcgccttg 240
   tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
30 gccgactact acgccaagga ggtcacccgc gtgctaattg tggaaccca caacgaaac 360
   tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
   cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgcgtct gctgaggagg 480
   ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
   cgatacctca gcaaccggct gctggcaccg agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggtgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
   agcgccact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
   actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
   ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccagacc 840
   ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgcgtgcg gcagctgtac 900
40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggattccac agcccaaggg ctaccatgcc 960
   aactttctgc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggtc 1020
   ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcggcgg cgcctgctg cgtgccgcag 1080
   gcgctggagc cgtgcccacg cgtgtactac gtgggcccga agcccaaggt ggagcagctg 1140
   tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

45 <210> 47
    <211> 1245
    <212> DNA
50 <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> NM003238

55 <400> 47
   atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcacg tggtcacggt cgcgctcagc 60
   ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
   gcggggcaga tctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcttgagccc 180
60 gaggaagtcc ccccggagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
   aaggcgagcc ggagggcggc cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
   aaggagggtt acaaaataga catgccgccc ttcttcccct ccgaaaatgc catcccgcgc 360

```

```

actttctaca gaccctactt cagaattgtt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtcttttcgtt tgcagaaccc aaaagccaga 480
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
5 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatcca 720
aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggatttg atggcacctc cacatatacc 780
agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact aggaaaaaaa acagtgggaa gacccacat 840
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa cggcggaag 900
10 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtgaaat ggatacacga acccaaggg 1020
tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
agcaggggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tcttgctgc 1140
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaac acccaagatt 1200
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

<210> 48
<211> 1239
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> TGFbeta3
25 <310> XM007417

```

```

<400> 48
atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggtg gtcttggccc tgctgaactt tgccacggtc 60
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
gtgatgacct acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcaccg ggagctgctg 240
gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcaccagc aaaacaccga gtcggaatac 300
tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtggag 420
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caacccagc 480
tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttcggccaga tgagcacatt 540
gccaacacgc gctatatcgg tggcaagaat ctgccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
tcttttgatg tctactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
cgtggagatc tggggcgccct caagaagcag aaggatcacc acaacctca tctaactctc 840
atgatgattc cccacacccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45 gccaaacttct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
gtgctgggac tgtacaacac tctgaaccct gaagcatctg cctcgcttg ctgctgccc 1140
caggacctgg agccccgac catcctgtac tatgttggga ggaccccaa agtggagcag 1200
ctctccaaca tgggtgtgaa gtcttgtaaa thtagctga 1239

```

```

50 <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

55 <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> XM003094

```

```

60 <400> 49
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tegtctgtg gacgcgtatc 60
gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcaactgac 120

```


	aacaacggtg	cagtcaagtt	tcacaaactg	tgtaaatttt	gtgatgtgag	atccccacc	180
	tgtgacaacc	agaaatcctg	catgagcaac	tgcagcatca	cctccatctg	tgagaagcca	240
	caggaagtct	gtgtggctgt	atggagaaag	aatgacgaga	acataacact	agagacagtt	300
	tgccatgacc	ccaagctccc	ctaccatgac	tttattcttg	aagatgctgc	ttctccaaag	360
5	tgcatatatga	aggaaaaaaa	aaagcctggg	gagactttct	tcatgtgttc	ctgtagctct	420
	gatgagtgc	atgacaacat	catcttctca	gaagaatata	acaccagcaa	tcctgacttg	480
	ttgctagtca	tatttcaagt	gacaggcatc	agcctcctgc	caccactggg	agttgccata	540
	tctgtcatca	tcatcttcta	ctgctaccgc	gttaaccggc	agcagaagct	gagttcaacc	600
	tgggaaaccg	gcaagacgcg	gaagctcatg	gagttcagcg	agcactgtgc	catcatcctg	660
10	gaagatgacc	gctctgacat	cagctccacg	tgtgccaaca	acatcaacca	caacacagag	720
	ctgctgcccc	ttgagctgga	caccctgggtg	gggaaagggtc	gctttgctga	gggtctataag	780
	gccaagctga	agcagaacac	ttcagagcag	tttgagacag	tggcagtc	gatctttccc	840
	tatgaggagt	atgcctcctg	gaagacagag	aaggacatct	tctcagacat	caatctgaag	900
	catgagaaca	tactccagtt	cctgacggct	gaggagcggg	agacggagtt	ggggaaacaa	960
15	tactggctga	tcaccgcctt	ccacgccaag	ggcaacctac	aggagtacct	gacgcggcat	1020
	gtcatcagct	gggaggacct	gcgcaagctg	ggcagctccc	tcgcccgggg	gattgtctac	1080
	ctccacagtg	atcacactcc	atgtgggagg	cccaagatgc	ccatcgtgca	cagggacctc	1140
	aagagctcca	atatcctcgt	gaagaacgac	ctaacctgct	gcctgtgtga	ctttgggctt	1200
	tccttgctgc	tggaccctac	tctgtctgtg	gatgacctgg	ctaacagtgg	gcaggtggga	1260
20	actgcaagat	acatggctcc	agaagtccta	gaatccagga	tgaatttgga	gaatgttgag	1320
	tccttcaagc	agaccgatgt	ctactccatg	gctctggtgc	tctgggaaat	gacatctcgc	1380
	tgtaatgcag	tgggagaagt	aaaagattat	gagcctccat	ttggttccaa	ggtgcgggag	1440
	cacccctgtg	tcgaaagcat	gaaggacaac	gtgttgagag	atcgagggcg	accagaaatt	1500
	cccagcttct	ggctcaacca	ccagggcatc	cagatgggtg	gtgagacgtt	gactgagtgc	1560
25	tggggaccacg	accagaggc	ccgtctcaca	gccagtggtg	tggcagaacg	cttcagtga	1620
	ctggagcatc	tggacaggct	ctcggggagg	agctgctcgg	aggagaagat	tcctgaagac	1680
	ggctccctaa	acactacca	atag				1704
30	<210> 50						
	<211> 609						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> TGFbeta3						
	<310> XM001924						
	<400> 50						
40	atgtctcatt	acaccattat	tgagaatatt	tgctctaaag	atgaatctgt	gaaattctac	60
	agtcccaaga	gagtgacttt	tcctatcccc	caagctgaca	tggataagaa	gcgattcagc	120
	tttgtcttca	agcctgtctt	caacacctca	ctgctctttc	tacagtgtga	gctgacgctg	180
	tgtacgaaga	tggagaagca	cccccagaag	ttgcctaagt	gtgtgcctcc	tgacgaagcc	240
	tgacacctgc	tggacgcctc	gataatctgg	gccatgatgc	agaataagaa	gacgttcact	300
45	aagccccctg	ctgtgatcca	ccatgaagca	gaatctaaag	aaaaagggtcc	aagcatgaag	360
	gaaccaaata	caattttctc	accaattttc	catgggtctg	acaccctaac	cgtgatgggc	420
	attgcgtttg	cagcctttgt	gatcggagca	ctcctgacgg	gggccttctg	gtacatctat	480
	tctcacacag	gggagacagc	aggaaggcag	caagtcccca	cctccccgcc	agcctcggaa	540
	aacagcagtg	ctgcccacag	catcggcagc	acgcagagca	cgccttgctc	cagcagcagc	600
50	acggcctag						609
	<210> 51						
	<211> 3633						
55	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> EGFR						
60	<310> X00588						
	<400> 51						

	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggetgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggtg	180
	gtccttgagg	atttggaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccttca	acacagtggg	gcgaatttct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcccttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gacttttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaataca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	tgggcaagtc	ccccagtgc	tgctgccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgggtc	tgccgcaaata	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgtctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccaggggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctc	gcaagtgtta	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacgggaata	1020
	gggtattgggtg	aattttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgcccg	tggtcatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggtg	ttttgtgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgagtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataat	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacccaaat	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacagggc	aggtctgcca	tgcttgtgc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tgtcttgccg	gaatgtcagc	cagggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcgaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtgtgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgctgcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaact	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccc	gccatgtgtg	ccactgtgtc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcaactgg	ccaggctctg	aaggctgtcc	aacggaagg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggcc	tcctcttgct	gctggtgggtg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcgggaagcg	cacgtgtcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggtctc	2160
	ggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggactc	tggtccccag	aagggtgagaa	agttaaaaat	2220
	cccgtgcgta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcttc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcatac	2340
40	tgctcacct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcgggtg	cctcctggag	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaaag	gcataaacta	cttggaggac	cgtcgcttgg	tgcaccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tataccacc	agagtgtgtg	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggtgatag	acgcagatag	tcgccccaaag	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctacctgtgc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgac	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttct	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtggct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgccagc	3360
	agagccacac	actaccagga	ccccacagc	actcagtggt	gcaaccccca	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
<310> NM004448

10 <400> 52

atggagctgg	cggccttgtg	ccgctggggg	ctcctcctcg	ccctcttgcc	ccccggagcc	60
gcgagcacc	aagtgtgcac	cggcacagac	atgaagctgc	ggctccctgc	cagtcccag	120
acccacctg	acatgctccg	ccacctctac	cagggtgccc	aggtggtgca	gggaaacctg	180
gaactcacct	acctgcccac	caatgccagc	ctgtccttcc	tgcaggatat	ccaggaggtg	240
cagggctacg	tgctcatcgc	tcacaaccaa	gtgaggcagg	tcccactgca	gagggtgcgg	300
atttgtgcgag	gcacccagct	ctttgaggac	aactatgccc	tggccgtgct	agacaatgga	360
gaccgctga	acaataccac	ccctgtcaca	ggggcctccc	caggaggcct	gcgggagctg	420
cagcttcgaa	gcctcacaga	gatcttga	ggaggggtct	tgatccagcg	gaacccccag	480
ctctgctacc	aggacacgat	tttgtggaag	gacatcttcc	acaagaacaa	ccagctggct	540
ctcacactga	tagacaccaa	ccgctctcgg	gcctgccacc	cctgttctcc	gatgtgtaag	600
ggctcccgt	gctggggaga	gagttctgag	gattgtcaga	gcctgacgcg	cactgtctgt	660
gccggtggct	gtgcccgtg	caaggggcca	ctgcccactg	actgctgcca	tgagcagtg	720
gctgcggct	gcacggggcc	caagcactct	gactgcctgg	cctgcctcca	cttcaaccac	780
agtggtcatct	gtgagctgca	ctgcccagcc	ctggtcacct	acaacacaga	cacgtttgag	840
tccatgcccc	atcccagagg	ccggtatata	ttcggcgcca	gctgtgtgac	tgctgtctcc	900
tacaactacc	tttctacgga	cgtgggatcc	tgcaccctcg	tctgccccct	gcacaaccaa	960
gaggtgacag	cagaggatgg	aacacagcgg	tgtgagaagt	gcagcaagcc	ctgtgcccga	1020
gtgtgctatg	gtctgggcat	ggagcacttg	cgagaggtga	gggcagttac	cagtgccaat	1080
atccaggagt	ttgtggctg	caagaggatc	tttgggagcc	tggcatttct	gccggagagc	1140
tttgatgggg	acccagcctc	caacactgcc	ccgtccagc	cagagcagct	ccaagtgttt	1200
gagactctgg	aagagatcac	aggttaccta	tacatctcag	catggccgga	cagcctgcct	1260
gacctcagcg	tcttccagaa	cctgcaagta	atccggggac	gaattctgca	caatggcgcc	1320
tactcgtgta	ccctgcaagg	gctgggcatc	agctggctgg	ggctgcgctc	actgagggaa	1380
ctgggcagt	gactggccct	catccaccat	aacaccacc	tctgcttcgt	gcacacgtg	1440
ccctgggacc	agctctttcg	gaaccgcgac	caagctctgc	tccacactgc	caaccggcca	1500
gaggacgagt	gtgtgggcga	gggcctggcc	tgccaccagc	tgtgcgccc	agggcactgc	1560
tgggtgccag	ggcccaccca	gtgtgtcaac	tgcagccagt	tccttcgggg	ccaggagtgc	1620
gtggaggaat	gccgagtact	gcaggggctc	cccaggaggt	atgtgaatgc	caggcactgt	1680
attctgctgg	accctgagtg	tcagcccagc	aatggctcag	tgacctgttt	tggaccggag	1740
gctgaccagt	gtgtggcctg	tgcccactat	aaggaccctc	ccttctgcgt	ggcccgtgc	1800
cccagcgtg	tgaacctga	cctctcctac	atgcccatct	ggaagtctcc	agatgaggag	1860
ggcgcatgcc	agccttgccc	catcaactgc	accactcct	gtgtggacct	ggatgacaag	1920
ggctgcccc	ccgagcagag	agccagccct	ctgacgtcca	tcgtctctgc	ggtggttggc	1980
45 attctgctgg	tcgtggtctt	gggggtggtc	tttgggatcc	tcatcaagcg	acggcagcag	2040
aagatccgga	agtacacgat	gcggagactg	ctgcaggaaa	cggagctggt	ggagccgctg	2100
acacctagcg	gagcgatgcc	caaccaggcg	cagatgcgga	tcctgaaaga	gacggagctg	2160
aggaaggtga	aggtgcttgg	atctggcgct	tttggcacag	tctacaaggg	catctggatc	2220
cctgatgggg	agaatgtgaa	aattccagtg	gccatcaaag	tgttgaggga	aaacacatcc	2280
50 cccaaagcca	acaaagaaat	cttagacgaa	gcatacgtga	tggctgggtg	gggctcccca	2340
tatgtctccc	gccttctggg	catctgcctg	acatccacgg	tgcagctggt	gacacagctt	2400
atgccctatg	gctgcctctt	agaccatgtc	cgggaaaacc	gcggacgcct	gggctcccag	2460
gacctgtgta	actggtgtat	gcagattgcc	aaggggatga	gctacctgga	ggatgtgcgg	2520
ctcgtacaca	gggacttggc	cgtcgggaac	gtgctggtca	agagtcccaa	ccatgtcaaa	2580
55 attacagact	tcgggctggc	tcggctgctg	gcattgacg	agacagagta	ccatggagat	2640
gggggcaagg	tgcccatcaa	gtggatggcg	ctggagtcca	ttctccgccc	gcggttcacc	2700
caccagagt	atgtgtggag	ttatggtgtg	actgtgtggg	agctgatgac	ttttggggcc	2760
aaaccttacg	atgggatccc	agcccgggag	atccctgacc	tgctggaaaa	gggggagcgg	2820
ctgccccagc	ccccatctg	caccattgat	gtctacatga	tcattggtcaa	atgttggtat	2880
60 attgactctg	aatgtcggcc	aagattccgg	gagttggtgt	ctgaattctc	ccgcatggcc	2940
agggaccccc	agcgctttgt	ggtcatccag	aatgaggact	tgggcccagc	cagtcccttg	3000
gacagcacct	tctaccgctc	actgctggag	gacgatgaca	tgggggacct	ggtggatgct	3060

5 gaggagtatc tgggtacccca gcagggcttc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcattggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180
 ctagggtctgg agccctctga agaggaggcc cccaggcttc cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctggctccg atgtatctga tgggtgacctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300
 ctccccacac atgaccccag ccctctacag cggtagagtg aggaccccac agtacccttg 3360
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ccctgacctg gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480
 cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc aagactctct ccccagggaa gaatgggggtc 3540
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600
 10 ggaggagctg cccctcagcc ccacccctct cctgccttca gccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accaggacct accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggctttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg ctccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgctgg gcgtatctat ataagtcca ataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240
 30 cataatcggc cgccgagaga ctgctgggca gagggcaaaag tgtgtgacct actgtgctcc 300
 tctgggggat gctggggccc aggccttggt cagtgtctgt cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggagggtgtct gtgtgacca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccac 420
 gagggccgaat gcttctcctg ccacccggaa tgccaacca tggagggcac tgccacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tgtgcccatt ttcgagatgg gcccactgt 540
 gtgagcagct gccccatgg agtcctaggt gccaaagggc caatctacaa gtaccagat 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgcatgag aactgcacc aggggtgtaa aggaccagag 660
 cttcaagact gtttaggaca aacactgggt ctgactggca aaacctatct gacaatggct 720
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgtt ttcatgatgc tgggcggcac ttttctctac 780
 tggcgtgggc gccggattca gaataaaagg gctatgaggc gatacttggg acgggtgag 840
 agcatagagc ctctggaccc cagtgagaag gctaacaaag tcttggccag aatcttcaa 900
 40 gagacagagc taaggaagct taaagtgtt aagattccag tcttggaac tgtgcacaaa 960
 ggagtgtgga tccctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080
 ctggaccatg cccacattgt aaggctgtct ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140
 gtactcaat atttgcctct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca ccggggggca 1200
 45 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaaggggat gtactacctt 1260
 gaggaacatg gtatgggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgctact caagtcaccc 1320
 agtcagggtc aggtggcaga ttttgggtgt gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380
 ctgctataca gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaatata cacaccagag tgatgtctgg agctatgggt tgacagtgtt ggagttgatg 1500
 50 accttcgggg gagagcccta tgcagggcta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aagggggagc gggtggcaca gcccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatgggtc 1620
 aagtgttggg tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680
 accaggatgg cccgagaccc accacggtat ctggtcataa agagagagag tgggcctgga 1740
 atagcccctg ggccagagcc ccatggtctg acaaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagag aggacaacct ggcaaccacc 1860
 acactggggt ccgccctcag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg cccatgaacc agggtaactc tggggttctt 1980
 ccttag 1986

60 <210> 54
 <211> 1437

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcggt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atggtcatgg tcaaagtgtg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaactg 420
gctgctgagt ttccaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcttc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgttg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
gcattcaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacctgaaga acaacatact gtcaatgccca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcaccttcc agcacccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gtctctcctg 1380
aagccaggca ctgtgtgccc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttgct gttcttgggt tcttcggtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcctt 180
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctctcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcgaggtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaaatgga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
<211> 679
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agcccggggg 60
 cagccggccg gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcctcctgc tgtccaaggt ggcactgtgc ggggggcggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc cgcacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcaccacac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagtctgc cgcatttcac 420
 agctgagtgt cgctttaagg agtggtgctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccaacttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

30 <400> 57
 atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 .tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
 cagggatact tcctgcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
 ttactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgccagca agaatcaggc cgagcttggg ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccacgtctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcggttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

55 <400> 58
 atggcggcgg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctacgcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggtaccac 240
 ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcacaaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaaacc tcatccctgt gggctctgca gtgtgggcta tccaaggagt tcaaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctccc atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt cttcgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
 20 atcgagggga agctgcagcg tggtcacccc acagacttcg ccacactgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtttat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggg acaacaccta tgcccaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctcaactttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccaacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtaaaactc agggggagaa tcaccgctct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
 accagtggca agcactgca ggtcaccggg cgtcgcctct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ctttcccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccaccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggtgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcacg gagaagggtc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctgggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctacccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

<400> 62
 25 atgctggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg cgggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgc ccctcgccctt ctgggacgcg gggcccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttctctg 180
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggccc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcgggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgcccagcg caagatgcag gggctgcttc agtactcggg ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccgttct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480
 ccactctctc atttctgcc catgctgccc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

<210> 63
 <211> 468
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 45 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 ggaattaca agaagcccaa actcctctac ttagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctgagtgagg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatata ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

<210> 64
 55 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 60 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgg cggagcggag cgcgcgcggc gggccggggg ctgcccagct ggcgcacctg 180
 cacggcatcc tgcgcgcggc gcagctctat tgcgcaccg gcttcacact gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agagggtgtg acagtggctt ctatcttggg 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

25 <400> 65
 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggg 60
 cttctgctgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300
 30 ttcctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggacaacg tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgct tcctgccact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540
 ctggccccc agcccccca tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 636

40 <210> 66
 <211> 513
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF22
 <310> XM009271

50 <400> 66
 atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 gcgggaaccc cgagcgcgct gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcgccgcg 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggcgctc tggctcatcaa agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcccg 300
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttcgggga gcgcatcgaa 360
 gagaacggcc acaacacctt cgcctcacag cgctggcgcc gcccgggcca gcccatgttc 420
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggcccccg ccaggcgggc ggacgcgggc gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgcccgt cctgggtctc tga 513

60 <210> 67
 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF4
<310> NM002007

5

<400> 67
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgtctcccg cggtcctgct ggccttgctg 60
gcgccttggg cgggcccagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacg cactgctggag 120
gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
aagcggctgc ggcggtctta ctgcaacgtg ggcatcggct tccacctcca ggcgctcccc 300
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420
agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttaccgatg agtgacggt caaggagatt 480
15 ctctttccca acaactacaa cgctacgag tcctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtg cgcaccacat gaaggtcacc 600
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68
<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> FGF6
<310> NM020996

<400> 68
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgtgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcaccggtg ccaacaacac gctgctggac 120
tcgaggggct ggggcacccct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgcc 180
ggggtgaact gggaagtggt ctatttggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
aacgtgggca tcggctttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcaggcgt ggtgagtctc 360
tttggagtga gaagtgcctt ctctgttgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaa 540
cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69
<211> 150
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF7
<310> XM007559

50

<400> 69
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
tggaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
<211> 628
<212> DNA
60 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

```
5  gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgtg caggatgcgg taccgttttg 60
   gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc gggtttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
   cgaagcaggg gggctcccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
   tctcagcgcg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
   tactatccag ggaaccagga aagaccacag cggatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10  agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtgga ctctacctcg ggatgaatga 360
   gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
   cgaagaaaac tgggtataata cgtactcatc aaacctatat aagcacgtgg aacttggaag 480
   gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
   gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaaag tacctgaact 600
15  gtataaggat attctaagcc aaagtga 628
```

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

```
atgtggagct ggaagtgcct cctcttcttg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
gagtccttcc tgggtccacc cggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cgaaaagcaa ccgcacccgc 240
atcacagggg aggaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
tgcgtaacca gcagcccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
gctctccctc cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
35  acagataaca ccaaaccaaa ccgtatgccg gtagctccat attggacatc ccagaaaag 480
   atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttaa atgcccttcc 540
   agtgggaccc caaacccac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaagaatt caaacctgac 600
   cacagaattg gaggtacaaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660
   gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
40  cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tcccctcacc ggccatcct gcaagcaggg 780
   ttgcccgcca acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taagggtgtac 840
   agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
   ggcccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
   aaagagatgg aggtgcttca cttaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020
45  tgettggcgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
   gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgcccctgt acctggagat catcatctat 1140
   tgcacagggg ccttctctat ctctgcatg gtggggtcgg tcatcgtcta caagatgaag 1200
   agtggtagca agaagagtga cttccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
   atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
50  gttcttcttg ttccggcatc acggctctcc tccagtggga ctccatgct agcagggggtc 1380
   tctgagtatg agcttcccga agacctctgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440
   ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg cagggtggtgt tggcagaggc tatcgggctg 1500
   gacaaggaca aaccaaccg tgtgacaaa gtggctgtga agatgttgaa gtcggacgca 1560
   acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
55  cataagaata tcatcaacct caacctgcgg aggtacctgc aggcccgag gccccaggg 1680
   gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgg aggtacctgc aggcccgag gccccaggg 1740
   ctggaatact gctacaaccc cagccacaac ccagaggagc agctctctc caaggacctg 1800
   gtgtcctgcg cctaccaggt ggcccgaggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860
   caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg atgcacagag acaatgtgat gaagatagca 1920
60  gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980
   cgactgctcg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggatcta caccaccag 2040
   agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcactctggg cggctcccca 2100
```

	tacccccggtg	tgccctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggagggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gaccacactt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgccccctg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	cccgcacccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctgcccggagg	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgccctgggc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtggtg	gccactggta	caaggagggc	agtcgcctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggaggg	ggcgcctaga	gattgccagc	tccctacctg	aggatgctgg	ccgtaccttc	300
25	tgccctggac	gaggctccat	gatcgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagtcc	cgtgtgccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	eggctgcgcc	atcagcactg	gagtctcgtg	atggagagcg	tggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	gggtccccga	ccggcccatc	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gccgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tgcaacatc	aatagctcag	aggtggagggt	cctgtacctg	960
	cggaaacgtgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gctcacggtg	ctgccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgaggggcagg	cgtccacagg	ccggcacccc	1200
40	cgcccgcccg	ccactgtgca	gaagctctcc	cgttccctc	tggcccgaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccctggtag	gaggcgtgcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccctag	gcgagggctg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggccct	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tgggtgtctgc	1620
	accaggaag	ggcccttgta	cgtgatcgtg	gagtgccg	ccaagggaaa	cctgcgggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacggctc	tcggagcagt	1740
	gaggggcccgc	tctccttccc	agtcctggtc	tccctgcgcct	accagggtggc	ccgaggcatg	1800
50	cagtatctgg	agtcccggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccgcaa	tgtgctgggt	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccagaggcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggg	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cgggtggagga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	ccccccacac	gccccccaga	gctgtcgggt	2160
	ctgatgcgtg	agtgtctggca	cgcagcggcc	tcccagaggc	ctacctcaa	gcagctgggt	2220
	gagggcgtgg	acaaggtcct	gctggccgct	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggaccct	attccccctc	tgggtggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgacccccct	gccattggga	tccagctcct	tccccttcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73
<211> 1695
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5

<300>
<302> MT2MMP
<310> D86331

10

<400> 73
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
cgggcgcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccattctgacc 120
tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctgggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180
agggccttcc gcggtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggaggt gccctatgag 240
15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360
ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
actgacctgc atggaacaa cctcttcctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540
20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctccctactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cggcctgacc accggccgcc cgggcctccc cagccaccac cccagggtgg gaagccagag 720
cgggcccaaa agccgggccc cccagtcag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
ggccccaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840
25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcagatc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgcccctcg ggcacttctg gcgtggtctg cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
caagacggtc gttttgtctt tttcaaaggt gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020
ctggagcccg gctaccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccattctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gccatcagt 1200
gtctggcagg ggatccctgc ctccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcct gcggatggag 1320
cccgctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccg cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
35 ggggcggaca gcgcagagg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccggggtc 1500
aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggcct caccacgcg 1620
ctggtgcaga tgcagcga ggggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
caggagtggg tctga 1695

40

<210> 74
<211> 1824
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MT3MMP
<310> D85511

50

<400> 74
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttccgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctacctc caccgactga cccagaatg 180
55 tcagtgtctg gctctgcaga gacctgcag tctgcctag ctgccatgca gcagttctat 240
ggcattaaca tgacaggaaa agtgacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgccgtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtga gagacctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
60 aatgtaactc gctctgacatt tgaagaagtt ccctacagt aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattt gggttccatg gggacagctc tccctttgat 600
ggagaggggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

catttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttcttgtag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgatttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 5 agacctctac cgacagtgc cccacaccgc tctattcctc cggctgacct aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggagaccct cctatcccg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttggtttc 1080
 aaggaccagt ggttttggtg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 10 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagga tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 15 ttctacaaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaagg agaacctgga 1560
 tatccaagat ccattcctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaa 1620
 gaaggacaca gcccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
 gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 20 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 75
 <211> 1818
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT4MMP
 30 <310> AB021225

<400> 75
 atgcggcgcc ggcagcccg gggaccggc ccgcccggc caggcccgcg actctcgcg 60
 ctgccgctgc tggcgctgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggaccgg cgggggctgc 120
 35 gccgcgcggg aaccgcgcg ggcgcgcgag gacctcagcc tgggagtggg gtggctaagc 180
 aggttcgggtt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
 ctgtctaagg ccattcacagc catgcagcag tttgggtggc tggaggccac cggcatcctg 300
 gacgaggcca ccctggccct gatgaaaacc ccacgctgct ccctgccaga cctccctgtc 360
 ctgaccaggg ctgcgaggag acgccaggct ccagccccc ccaagtggaa caagagggaac 420
 40 ctgctcgtgga gggtcgggac gttcccacg gactcaccac tggggcacga cacggtgcgt 480
 gcactcatgt actacgccct caaggtctgg agcgacattg cgcccctgaa cttccacgag 540
 gtggcgggca gcaccgccga catccagatc gacttctcca aggccgacca taacgacggc 600
 taccctctcg acgcccggcg gcaccgtgcc cacgccttct tccccggcca ccaccacacc 660
 gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctcctc ggatgcccac 720
 45 gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gagtttggcc acgccattgg gtttaagccat 780
 gtggcgctgc cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgaccgctg 840
 cgctacgggc tccccacga ggacaagggt gcgctctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900
 tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctcccctgc tgccggagcc cccagacaac 960
 cggctccagc ccccgcccag gaaggacctg cccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020
 50 gtggcccaga tccgggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggtgacg 1080
 cgggaccggc acctgggtgc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140
 ccgctgcacc tggacagcgt ggacgccgtg tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200
 ttcttttaaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggatacccg 1260
 cgccccgtct ccgacttcag cctcccgcct ggcggcatcg acgctgcctt ctctgtggcc 1320
 55 cacaatgaca ggacttattt ctttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacagc 1380
 aggcacatgg accccggcta ccccgccag agccccctgt ggaggggtgt cccagcagc 1440
 ctggacgacg ccattgcgtg gtccgacggg gcctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500
 tggaaagtgc tggatggcga gctggagggt gcacccgggt acccacagtc cacggcccg 1560
 gactggctgg tgtgtggaga ctacagggc gatggatctg tggtgcggg cgtggacgcg 1620
 60 gcagaggggg cccgcgcccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggtac 1680
 gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctccccgg gggccccagg cccactggtg 1740
 gctgccacca tgctgctgct gctgcgcgca ctgtcaccag gcgcctgtg gacagcgggc 1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
<211> 1938
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> MT5MMP
<310> AB021227

<400> 76
15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc ccggggccgc gccgcgcgc gccgcgcgc 60
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
ccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcg ccggcgccgc ggccggcggc gggggcaggg 180
aaccgggcag cgggtggcgg gtgcgggtggc ccggcgagac aggcggaggc gcccttcgcc 240
gggcagaact gggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcatctgct 300
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
20 ccggtcaccc gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggt 420
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg ccggagaaaca agcgcctatgc cctgactgga 480
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgaccca 600
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagt accggaagga ggcagacatc 660
25 atgatctttt ttgcttctgg ttcccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtggct 840
gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgaccccag cgccatcatg 900
gcgccttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
30 ggcatccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
acactccccg tccgcaggat ccactacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
ccccctcggc cgcctctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc ccggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcctcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacgggtgga gcctgggtac 1380
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgcccctg aaggcattga cacagctctg 1440
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcgggtactg gcgctacagc 1500
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aagggaaggat attacaccta ttctacaag 1620
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgcg 1680
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
cggctgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
aacgcccgtg ccgtggtcat ccctgcacg ctgtccctct gcacctggt gctggtctac 1860
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
<211> 1689
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> MT6MMP
<310> AJ27137

<400> 77
60 atggcggtgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgcctggcacc gccgcgcgcg 60
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctggggcgtg actggctgac tcgctatggt 120
tacctgccgc caccacccc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
gccatcaaag tcatgcagag gtccgcgggg ctgccggaga ccggccgcac ggacccaggg 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gcccgcctgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctggtcaggc ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaacctg 360
 acatggaggg tacgttcctt ccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
 ctcattgagct atgcctgat ggcctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
 gattcccccc agggccagga gccgcacatc ctcactgact ttgcccgcgc cttccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt cctggggag 600
 caccatct cgggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
 gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgcca cgcctgggc 720
 ctgggacct cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtggg 780
 10 gacctgaca agtaccgct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaacccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
 ccccgccct cgcacacaca cagccatcc tccccatcc ctgactgatg tgagggcaat 960
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020
 cgcctccagc cctccggaca gctgggtgtc ccgcgaccg cagggctgca ccgcttcttg 1080
 15 gaggggctgc ccgcccagg gtgggtgtg caggccgct atgctcggca ccgagacggc 1140
 cgaatcctcc tctttagcgg gcccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200
 ggggcgcggc cgtcacgga gctggggctg ccccgaggag aggaggtgga cgcctgttct 1260
 tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggagactg gcgctacgac 1320
 gagggcgagg cgcgcccggg ccccggttac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
 20 ccccccctcc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcaggtg acacctactt cttcaagggc 1440
 gcccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc ccccagccc 1500
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc cccagggccc 1560
 cccaaagcga ccccgctgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
 25 ggacgttggc ctgctcccat cccgctgtc ctcttgcccc tgctggtggg ggggtgtagg 1680
 tcccgtga 1689

<210> 78
 <211> 1749
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MTMP
 35 <310> X90925

<400> 78
 atgtctccc ccccaagacc ctcccgttgt ctccgtctcc ccctgctcac gctcggcacc 60
 40 gcgctcgct ccctcggtc gggccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatattggt acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgtc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtgtggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaa cgtacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 45 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagt ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgcct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgacat catgatcttc 540
 tttgcgagg gcttccatgg cgacagcac cccttcgatg gtgaggcgcg cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720
 50 ctgggcccag ccctggggct cgagcattcc agtgaccct cggccatcat ggcacccttt 780
 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcaccctag 840
 caactttatg ggggtgagtc aggtttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacct atgggcccac catctgtgac 960
 gggaaacttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 55 ttctggcggg tgaggaaata ccaagtgat gatggatac caatgcccac tggccagttc 1080
 tggcgggggc tgctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatctgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgcctctctc 1260
 60 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 gagctcaggg catgggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcaactactt ctcaaggagg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggg gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagtcttc 1680
 5 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggagggcgcg ggagcagcac 60
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtgatata ctctccaaa gtgcgcacct tcggcctcaa gaagcgagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca gggtatatgt caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 25 cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gatataataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctgggtgta cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccg gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 45 ttcccgcccg gccacttcaa ggacccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 ctgcgcatcc acccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga cctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgcta 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
 accagtttgt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtcctcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccocatca gaccatctac agtgcctga tgatcagatc agaggatgct 240
 5 ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta tttcgaccgg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctgggtcag tctgggcccgg 420
 gcgaagagag ccttctctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccgg 480
 aggaacgaga tccccctaat tcacttcaac accccatac cacggcggca caccggagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggaccccttg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggcccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggg caggggcggg cgagtgaaca cgcacgctgg gggaaacgggc 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagttc atctag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
 ggggcgcccc ggccgcgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 agcggccgcy tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtatttttga gataacggca 240
 30 gtggaggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
 aagaggggac tggctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggctgt accggacggg gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgcy cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
 35 cgcgtgctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 ccccctggta aggggggtcca gccccgacgg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt ccttctctct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggct 60
 cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgctgccac tgataggaa 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgcctcc 180
 tctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 tggagccccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccggatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaaata gaggagtttt cagcaacaaa 420
 ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcggga gtggtatgtt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaagat tcccctttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

<400> 84
 15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtccctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcacat acgcatggc agaggacggc 240
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtccga 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtag atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
 aagggtcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
 ggccaccaca ccaccgagca gaggcctgcg ttcgagttcc tcaactaccg gcccttcacg 600
 25 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

<210> 85
 <211> 2466
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGFR2
 <310> NM000141

35 <400> 85
 atggtcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240
 cccaacaatg cgcagatgct tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420
 45 gaagattttg tcagtggaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgtgcccc 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaataata cgggtccatc 720
 50 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780
 ggactgccgg caaatgcctc cacagtgggc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840
 tacagtgatg ccagccccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
 55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagattt 1140
 tactgcatag gggctctctt aatcgctgt atgttggtaa cagtcacctt gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260
 cgtatcccc ctcgggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacacccccg tcggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttcacag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagcccc gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgccca cagagaaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatcctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 5 aaggacttgg tgcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagatth agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggctccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaattg gggagatctt cactttaggg 2100
 10 ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaa 2460
 acatga 2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86
 atgggcgcgc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc 60
 30 tccctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccg gccagcagga gcagtgtgct ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtccccgcg ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240
 ctggtgcctc cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
 cagcaggact ccggggccta cagctgcggc cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 35 ttcagtgtgc gggtagaca cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggccga gcggatggac 480
 aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc 540
 aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcg cgagcaccgc 600
 attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660
 40 tccgagcccg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgctgg acgtgctgga gcgctcccgc caccggccca tccctgcaggc ggggctgccc 780
 gccaacaga cggcgggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaagg gtacagtac 840
 gcacagcccc acatccagt gctcaagcac gtggaggtga acggcagcaa ggtgggccc 900
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcggcg ctaacaccac cgacaaggag 960
 45 ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggac cggggagta cacctgctg 1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag 1080
 gaggagctgg tggaggtga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
 gtgggcttct tccgttcat cctggtgtg gcggtgtga cgtctgccc cctgcgcagc 1200
 cccccaaga aaggcctggg cccccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgctcaag 1260
 50 gcacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc 1320
 cgaaggctgt cctcagggga gggcccccgc cttgccaatg tctccgagct cgagctgctc 1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcggggc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440
 ggctgcttcg gccagtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggcccgc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 55 gacctgtgtg ctgagatgga gatgatgaag atgatcgga aacacaaaaa catcatcaac 1620
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcggggcc cgtacgtgc tgggtggagta cggggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtctt gggggcgcgg cggcccccgg gcctggacta ctcttcgac 1740
 acctgcaagc cggccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag 1800
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtga tccacaggga cctgggtgcc 1860
 60 gcgaatgtgc ttgtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgccgt aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtacgt ctggtccttt 2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg gcatccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgcctccca gaggccacc 2220
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
 ctggacctgt cggcgccctt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340
 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgcccccgcc cccaccagc 2400
 agtgggggct cgcgacgtg a 2421

10 <210> 87
 <211> 2102
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> HGF
 <310> E08541

20 <400> 87
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaa caaaaaagtg aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct gggtccctt caatagcatg tcaagtggag 240
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc taccactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgctc tcgagctatc 420
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgctg 660
 aaagatatcc cgcaaggggc tttgatgata attattgccg caatccgat ggccagccga 720
 ggccatgggt ctatactctt gaccctcaca cccgctggga gtactgtgca attaaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcctttgga aacaactgaa tgcattccag 840
 gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
 35 gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 40 ggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
 atggaccctg gtgctacacg ggaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatccgta atatcttggt 1380
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
 tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500
 45 gggttccttac tgcacgacag tgtttcctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
 cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
 ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatatt aacatataag gtaccacagt 2100
 55 ca 2102

60 <210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID3
 <310> XM001539

5 <400> 88
 atgaaggcgc tgagcccggt ggcgggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
 agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcggggaa tggtagcccg agtcccagga 180
 ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
 10 caggtagtc tgcccgagcc agcccctgga cccctgatg gcccacacct tccatccag 300
 acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgcactga 360

<210> 89
 <211> 743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> IGF2
 <310> NM000612

<400> 89
 25 atgggaatcc caatggggaa gtgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttgcctcg 60
 tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
 ctccagttcg tctgtgggga ccgaggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
 cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
 gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgtcgacccc tccgaccgtg 300
 30 cttccggaca acttccccag ataccccggt ggcaagtctt tccaatatga cacctggaag 360
 cagtcacccc aggcctgcg caggggcctg cctgccctcc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
 gtgctcgcca aggagctcga ggcggttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480
 ctacccaccc aagaccccg ccccgggggc gcccccccag agatggccag caatcggaag 540
 tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
 acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
 35 tctcctgacc cagtcctcgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
 ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
 <211> 7476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> IGF2R
 <310> NM000876

<400> 90
 50 atgggggccc ccgcccggcc gagccccac ctgggggccc cgcccggccc ccgcccgcag 60
 cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgctgctg ccccggggtc cagcgaggcc 120
 caggccgccc cgctccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
 aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtocagtg cgggccatca 240
 agtgctgttt gtatgcacga cttgaagaca cgcaactatc attcagtggg tgactctgtt 300
 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgaagtg tgaccagcaa 360
 55 ggcacaaatc acagagtcca gaggcagcatt gccttctgt gtgggaaaac cctggggaact 420
 cctgaatttg taactgcaac agaattgtgt cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
 tgcaagaaag acatatctta agcaaataag gagggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
 ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgcat aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
 tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
 60 ccagggttcac agctgcgggc ctgtccccc cgtactgccc cctgcctggg aagaggacac 720
 caggcgcttg atgttgcca gcccggggac ggactgaagc tgggtcgcaa ggacaggctt 780
 gtcctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgctcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggtatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgccccagag	cggaggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatattg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gttttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtc aaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	atthttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggg	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagag	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttattttcct	ctcccatgaa	agagaaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatgggtgat	gattgtgggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagggtgat	ctggaaaagt	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	ggtgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacgggtcttt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggg	gtctgtgagc	cctgtgcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaac	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcataat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggg	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	cggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgcac	gacctctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaaactga	agggtggcct	ggaggaaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggtctgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctcc	2520
	ttcactgaag	tgggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtgggttag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggatata	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacactg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcactact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgcccgcttt	3120
	gttttgcaatg	atgatgttta	ctcaggggccc	ctcaaattcc	tgcatacaga	tatcgactct	3180
40	ggggcaaggga	tccgaaacac	ttacttttgg	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttccctct	3240
	ccagtggaact	cgaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtgcagat	gagtcccca	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcattttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgct	3660
	agagtggaaag	gggacaactg	tgagggtgaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	caccatcgtg	agcgtggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agcttttctc	agacgtctgc	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggctctc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaaag	tggcaggctc	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aagggtttatc	agcgctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtatttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgctcc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tgggaagcca	tcactgggac	ggggggaccg	4200
	gagcactacc	tcatcaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctocagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtg	4320
	agggacggag	ctcagtgagg	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtocagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaaactcca	ggcccatggt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

5 ccaagcacag gacacctggt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
gcttacagcg agaaggggtt gggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
cctggcgtag gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
10 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgac agtttcgtgt gcaggcctga ggccgggcca 4860
accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt ctctccttgg 4920
cacacgcgcg tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
gttgacttgt ctcccttat tcatcgact ggtggttatg aggttatga tgagagttag 5040
gatgatgctt ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
15 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatggtccc 5160
cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
tacttgaaatt ttgaaagcag tactccttgc tttagcgaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
ctcatcgctt ttactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340
agcgagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
20 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctctcttaca gttcaactt gtccagcctt 5460
tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcggttg ggtgtgcacc 5520
tttgacgtcg ggccagaaac aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
gaagcggtcg ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
25 gtccctgtg tcttccctt catattcaat ggaagagct acgaggagt catcatagag 5760
agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
tgaaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
30 aaaacctacg acctgcccgt gctctcctct ctaccgggt cctggtccct ggtccacaac 6060
ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggcccct gggctgctct 6120
gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggtcct gggactcgtt 6180
cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagttgttg tcacgtactc caaaggttat 6240
ccgtgtggtg gaaataagac cgcacacctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
35 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360
tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tgggtaatgg gaccatcac 6420
aacctataa atggcaagag ctacagcctc ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480
tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctccatc 6540
acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccacgat 6600
40 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttccctc aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
tcttccacca tcttcttcca ctgtgacct ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
45 gaacggagcc aggcagtcgg cgcgggtgct agcctgtgc tgggtggcgt cacctgtcgc 6960
ctgctggccc gtgtgctcta caagaaggag agggaggaaa cagtgaatag taagtgacc 7020
acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaataact caaaggtgaa taaggaagaa 7080
gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tctccacgg 7140
cagggaaaag aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtgaa agccctcagc 7200
50 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260
gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320
aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtgggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380
aaagggaggt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtggg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgcagctacc	gcttcccca	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggctcatccg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	cccaaagga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccacat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggctc	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcccaa	cacctacagg	tttgagggct	ggcgtgtgtg	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgcg	tgaggagtgc	cccctcgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaaggctc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tcgacggggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgagggtg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgttc	1200
20	ttcctaaaaa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgccagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcaggg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcctcatcat	aaactggcac	cggtaaccgg	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caagggaagc	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atggtggacg	tggacctccc	gcccacaacg	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgacctcac	catggtggag	aacgaccata	tcctgggggc	caagagtggg	1800
30	atcttgtaca	ttcgaccaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttggaagt	tccttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tgaaaccttc	cctctctgcc	caacgcgaac	1920
	ctgagttact	acattgtgct	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggctc	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggt	gggagaaaag	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaa	2160
	gtcctttgaga	atctcctgca	caactccatc	ttcgtgccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tcagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggtc	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtcctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgactctg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggcccg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tcagacaggg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accggctaaa	ccgggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	ccgctcgctg	tctgttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccgaggtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttctctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcggtt	gggatgggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgctgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtgtgtc	gattgtgtgg	tgtgtgtgtc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagtatt	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagctc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgatcc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	ctacactcaa	cgccaataag	ctgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcatggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtctc	tgcccgtgcg	ctggatgtct	3540
	cctgagctcc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgtgc	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcctgtc	caacgagcaa	3660
	gtcctctgct	tcgtcatgga	ggcgcccttc	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcat	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttctctg	3780

	gagatcatca	gcagcatcaa	agaggagatg	gagcctggct	tccgggaggt	ctcctttctac	3840
	tacagcgagg	agaacaagct	gcccagagcg	gaggagctgg	acctggagcc	agagaacatg	3900
	gagagcgtcc	ccctggaccc	ctcggcctcc	togtctctcc	tgccactgcc	cgacagacac	3960
	tcaggacaca	aggccgagaa	cgcccccggc	cctgggggtgc	tggtcctccg	cgccagcttc	4020
5	gacgagagac	agccttacgc	ccacatgaac	ggggggccgca	agaacgagcg	ggccttgccg	4080
	ctgccccagt	cttcgacctg	ctga				4104
	<210> 92						
10	<211> 726						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
15	<302> PDGFB						
	<310> NM002608						
	<400> 92						
20	atgaatcgct	gctggggcgt	cttcctgtct	ctctgctgct	acctgcgctct	ggtcagcgcc	60
	gagggggacc	ccattcccga	ggagctttat	gagatgctga	gtgaccactc	gatccgctcc	120
	tttcatgata	tccaacgcct	gctgcacgga	gaccccgagg	aggaagatgg	ggccgagttg	180
	gacctgaaca	tgacccgctc	ccactctgga	ggcgagctgg	agagcttggc	tcgtggaaga	240
	aggagcctgg	gttccttgac	cattgctgag	ccggccatga	tcgccgagtg	caagacgcgc	300
	accgaggtgt	tcgagatctc	ccggcgccctc	atagaccgca	ccaacgcca	cttcctggtg	360
25	tggccgcctt	gtgtggaggt	gcagcgctgc	tccggctgct	gcaacaaccg	caacgtgcag	420
	tgccgcccc	cccaggtgca	gctgcgacct	gtccaggtga	gaaagatcga	gattgtgcgg	480
	aagaagccaa	tctttaagaa	ggccacggtg	acgctggaag	accacctggc	atgcaagtgt	540
	gagacagtgg	cagctgcacg	gcctgtgacc	cgaagcccgg	ggggttccca	ggagcagcga	600
	gccccaaacgc	cccaaaactcg	ggtgaccatt	cggacggtgc	gagtcgcgcg	gccccccaag	660
30	ggcaagcacc	ggaaattcaa	gcacacgcat	gacaagacgg	cactgaagga	gacccttgga	720
	gcctag						726
	<210> 93						
35	<211> 1512						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
40	<302> TGFbetaR1						
	<310> NM004612						
	<400> 93						
45	atggaggcgg	cggtcgctgc	tccgcgtccc	cggctgctcc	tcctcgctgct	ggcggcgggcg	60
	gcggcgggcg	cggcgggcgt	gctcccgggg	gcgacggcgt	tacagtgttt	ctgccacctc	120
	tgtacaaaag	acaattttac	ttgtgtgaca	gatgggctct	gctttgtctc	tgtcacagag	180
	accacagaca	aagttataca	caacagcatg	tgtatagctg	aaattgactt	aattcctcga	240
	gataggccgt	ttgtatgtgc	accctcttca	aaaactgggt	ctgtgactac	aacatattgc	300
	tgcaatcagg	accattgcaa	taaaatagaa	cttccaacta	ctgtaaaagtc	atcacctggc	360
50	cttggtcctg	tgggaactggc	agctgtcatt	gctggaccag	tgtgcttcgt	ctgcactctca	420
	ctcatgttga	tgggtctatat	ctgccacaac	cgcactgtca	ttcaccatcg	agtgccaaat	480
	gaagaggacc	cttcattaga	tcgccctttt	atttcagagg	gtactacgtt	gaaagactta	540
	atztatgata	tgacaacgtc	aggttctggc	tcagggtttac	cattgcttgt	tcagagaaca	600
	attgcgagaa	ctatttgtgt	acaagaaagc	attggcaaaag	gtcgatttgg	agaagtttgg	660
55	agaggaaagt	ggcggggaga	agaagttgct	gttaagatat	tctcctctag	agaagaacgt	720
	tcgtggttcc	gtgaggcaga	gatttatcaa	actgtaatgt	tacgtcatga	aaacatcctg	780
	ggatttatag	cagcagacaa	taaagacaat	ggtacttgga	ctcagctctg	gttggtgtca	840
	gattatcatg	agcatggatc	cctttttgat	tacttaaaaca	gatacacagt	tactgtggaa	900
	ggaatgataa	aacttgctct	gtccacggcg	agcggctcttg	cccatcttca	catggagatt	960
60	gttggtacc	aaggaaagcc	agccattgct	catagagatt	tgaaatcaaa	gaatatcttg	1020
	gtaaagaaga	atggaaacttg	ctgtattgca	gacttaggac	tggcagtaag	acatgattca	1080
	gccacagata	ccattgatat	tgctccaaac	cacagagtgg	gaacaaaaag	gtacatggcc	1140

cctgaagttc tcgatgattc cataaatatg aaacatthttg aatccttcaa acgtgctgac 1200
 atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt 1260
 catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacccatc agttgaagaa 1320
 atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380
 5 tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca 1440
 gctaggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acaggaaggc 1500
 atcaaaatgt aa 1512

10 <210> 94
 <211> 4044
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> Flk1
 <310> AF035121

<400> 94

20 atgcagagca aggtgctgct ggccgtcgcc ctgtggctct gcgtggagac ccggggccgcc 60
 tctgtgggtt tgcctagtgt ttctcttgat ctgccaggc tcagcataca aaaagacata 120
 cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180
 tggcctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaggg tggagggtgac tgagtgcagc 240
 gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300
 25 tacaagtgtc tctaccggga aactgacttg gcctcggtca tttatgtcta tgttcaagat 360
 tacagatctc catttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtcgtgta cattactgag 420
 aacaaaaaca aaactgtggt gattccatgt ctcggtcca tttcaaactc caactgtgca 480
 ctttctgcaa gatccccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttctctgggac 540
 agcaagaagg gctttactat tcccagctac atgatcagct atgctggcat ggtcttctgt 600
 30 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagtgtt cgttgtaggg 660
 tataggattt atgatgtggt tctgagtcgg tctcatggaa ttgaactatc tgttggagaa 720
 aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780
 gaataccctt cttcgaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaacccag 840
 tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aaccggagt 900
 35 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960
 tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg 1020
 gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttgggtt cccaccccca 1080
 gaaataaaaat ggtataaaaa tggaaataccc cttgagtcga atcacacaat taaagcgggg 1140
 catgtactga cgattatgga agtgagtga agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200
 40 accaatccca ttcaaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260
 ccccagattg gtgagaaatc tctaactctc cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320
 caaacgctga catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatcca ctggtatttg 1380
 cagtttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg totcagtgaac aaaccatac 1440
 ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccaggagg gaaataaaaat tgaagttaat 1500
 45 aaaaaatcaat ttgctctaatt tgaaggaaaa aacaaaactg taagtaccct tgttatccaa 1560
 ggggcaaatg tgtcagcttt gtacaaatgt gaagcgggtca acaaagtcgg gagaggagag 1620
 aggggtgatct ccttccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgaacc tgacatgcag 1680
 cccactgagc aggagagcgt gtctttgtgg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740
 ctcacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgcccaca 1800
 50 cctgttttga agaacttggg tactcttttg aaattgaatg ccaccatggt ctctaatagc 1860
 acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcatact tgcaggacca aggagactat 1920
 gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtgggtcag gcagctcaca 1980
 gtcctagagc gtgtggcacc cagcatcaca ggaacacctg agaatacagac gacaagtatt 2040
 ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100
 55 tttaaagata atgagacctt tgtagaagac tcaggcatgt tattgaagga tgggaaccgg 2160
 aacctcacta tccgcagagt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220
 agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaagggtgc ccaggaaaag 2280
 acgaacttgg aatcattat tctagttagc acggcggtga ttgccaatgt cttctggcta 2340
 cttcttgtca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400
 60 ctcttgtcca tctcatgga tccagatgaa tcccatgtg atgaacattg tgaacgactg tgaacgactg 2460
 ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520
 ggccgtggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580

5 acttgcagga cagtagcagt caaaatggtg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggt accatctcaa tgtgggtcaac 2700
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 aaagggggcac gattccgtca agggaaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtcctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttctc ggagaagaac 3120
 10 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgcct ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttgggtgtt tgctgtggga aatattttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatattc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gacctgctg 3420
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 20 gatatccgtg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggatgtggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaacca attatctcca 3840
 tcttttgggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggcctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

30 <210> 95
 <211> 4017
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> Flt1
 <310> AF063657

40 <400> 95
 atggtcagct actgggacac cggggctcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
 acaggatcta gttcagggttc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttttaa aggccaccag 120
 cacatcagtc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agccataaaa 180
 tgggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
 tgtggaagaa atggcaaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 45 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaaggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaagc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 50 ctcacacatc gacaaacca tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
 aaattactta gaggcatac tcttgtcttc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttacctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgcgtgttaa ggagtggacc atcattcaaa 960
 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcaactgtga acatcgaaaa 1020
 55 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctctacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgccggaagt tgtatgggta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
 60 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
 ccggctctct cccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tgtaaccata atcattccga agcaaggtgt 1440
 gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

	agaattgaga	gcacactca	gcgcattgga	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagtctttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaac	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctggt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagttcag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaactc	ggagctgac	2280
	actctaacat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttccttttga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagttttgcc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtgggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggt	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	attttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttcagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
30	cttcctctga	aatggatggc	tctgaatct	atctttgaca	aatctacag	caccaagagc	3240
	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggttg	gtctccatac	3300
	ccaggagtag	aatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcaagaact	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaatatag	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgcttctct	gaggacttct	tcaaggaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttaa	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaagtcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaac	ctttgaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtctctgcc	attccagctg	tgggcacgct	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaggaa	aatcgcgtgc	3960
	tgctccccgc	ccccagacta	caactcgggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcccgcct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggagcgc	60
	ctggtgagtg	gtactccat	gaccccccg	acctgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacacgg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgacggggac	agcaccacct	cgagtggttg	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcc	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggccaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctgggtg	480

5 tccatccccg gcctcaatgt cacgctgcgc tcgcaaaagct cgggtgctgtg gccagacggg 540
 caggaggtgg tgtgggatga cgggcggggc atgctcgtgt ccacgccact gctgcacgat 600
 gccctgtacc tgcagtgcga gaccacctgg ggagaccagg acttcctttc caacccttc 660
 ctggtgcaca tcacaggcaa cgagctctat gacatccagc tgttgcccag gaagtgcgtg 720
 gagctgctgg taggggagaa gctggtcctg aactgcaccg tgtgggctga gtttaactca 780
 ggtgtcacct ttgactggga ctaccacagg aagcaggcag agcggggtaa gtgggtgcc 840
 gagcgacgct ccacagcagc ccacacagaa ctctccagca tcctgaccat ccacaacgtc 900
 agccagcacg acctgggctc gtatgtgtgc aaggccaaca acggcatcca gcgatttcgg 960
 gagagcaccg aggtcattgt gcatgaaaat cccttcatca gcgtcgagtg gctcaaagga 1020
 10 cccatcctgg agggcacggc aggagacgag ctggtgaagc tgcccgtgaa gctggcagcg 1080
 taccctccgc ccgagtcca gtggtacaag gatggaaagg cactgtccgg gcgccacagt 1140
 ccacatgccc tgggtgctcaa ggaggtgaca gaggccagca caggcaccta caccctcgcc 1200
 ctgtggaact ccgctgctgg cctgaggcgc aacatcagcc tggagctggt ggtgaatgtg 1260
 cccccccaga tacatgagaa ggaggcctcc tccccagca tctactcgcg tcacagccgc 1320
 15 caggccctca cctgcacggc ctacggggtg ccctgcctc tcagcatcca gtggcactgg 1380
 cggccctgga caccctgcaa gatgtttgcc cagcgtagtc tccggcggcg gcagacgaa 1440
 gacctcatgc cacagtgcg tgaactggagg gcggtgaccg cgcaggatgc cgtgaacccc 1500
 atcgagagcc tggacacctg gaccgagttt gtggagggaa agaataagac tgtgagcaag 1560
 ctggtgatcc agaatgccaa cgtgtctgcc atgtacaagt gtgtggtctc caacaagggtg 1620
 20 ggccaggatg agcggctcat ctacttctat gtgaccacca tccccgacgg cttcaccatc 1680
 gaatccaagc catccgagga gctactagag ggccagccgg tgctcctgag ctgccagacc 1740
 gacagctaca agtacgagca tctgcgctgg taccgctca acctgtccac gctgcacgat 1800
 gcgcacggga acccgcttct gctcgactgc aagaacgtgc atctgttcgc caccctctg 1860
 gccgccagcc tggaggaggt ggcacctggg gcgcgccacg ccacgctcag cctgagtatc 1920
 25 ccccgcgctc cgcccgagca cgaggggcac tatgtgtgcg aagtgcaaga ccggcgcagc 1980
 catgacaagc actgccacaa gaagtacctg ctgggtcagg ccttggaagc cctcggtc 2040
 acgcagaact tgaccgacct cctggtgaac gtgagcgact cgctggagat gcagtgcctt 2100
 gtggccggag cgcacgcgcc cagcatcgtg tgggtacaaag acgagaggct gctggaggaa 2160
 aagtctggag tcgacttggc ggactccaac cagaagctga gcatccagcg cgtgcgcgag 2220
 30 gaggatgcgg gacgctatct gtgcagcgtg tgcaacgcca agggctgct caactcctcc 2280
 gccagctgg ccgtggaagg ctccgaggat aagggcagca tggagatcgt gatcccttgc 2340
 ggtaccggcg tcatcgctgt cttcttctgg gtccctctcc tccatctctt ctgtaacatg 2400
 aggaggccgg cccacgcaga catcaagacg ggctacctgt ccatcatcat ggaccccg 2460
 gaggtgcctc tggaggagca atgcgaatac ctgtcctacg atgccagcca gtgggaattc 2520
 35 ccccgagagc ggtgacact ggggagagtg ctcggtacg gcgccttcgg gaagggtggtg 2580
 gaagcctcgg ctttcggcat ccacaagggc agcagctgtg acaccgtggc cgtgaaaatg 2640
 ctgaaagagg gcgccacggc cagcgagcag cgcgcgctga tgtcggagct caagatcctc 2700
 attcacatcg gcaaccacct caacgtggtc aacctcctcg gggcgtgcac caagccgcag 2760
 ggccccctca tgggtgatcgt ggagtctctc aagtacggca acctctccaa cttcctgcgc 2820
 40 gccaaagcgg aggccttcag cccctgcgcg gagaagtctc ccgagcagcg cggacgctc 2880
 cgcgccatgg tggagctcgc caggctggat cggaggcggc cggggagcag cgacagggtc 2940
 ctcttcgcgc ggttctcgaa gaccgagggc ggagcgaggc gggcttctcc agaccaagaa 3000
 gctgaggacc tgtggtgag cccgctgacc atggaagatc ttgtctgcta cagcttccag 3060
 gtggccagag ggatggagtt cctggcttcc cgaaagtga tccacagaga cctggctgct 3120
 45 cggaacattc tgctgtcgga aagcgacgtg gtgaagatct gtgactttgg ccttgcccgg 3180
 gacatctaca aagaccccga ctacgtccgc aagggcagtg cccggctgcc cctgaagtgg 3240
 atggccctg aaagcatctt cgacaagggtg tacaccacgc agagtgcgt gtggtcctt 3300
 ggggtgcttc tctgggagat cttctctctg ggggcctccc cgtaccctgg ggtgcagatc 3360
 50 aatgaggagt tctgccagcg gctgagagac ggcacaagga tgaggggccc ggagctggcc 3420
 actcccgcga tacgccgcat catgctgaac tgctgggtcc gagaccccaa ggcgagacct 3480
 gcattctcgg agctggtgga gatcctgggg gacctgtccc agggcagggg cctgcaagag 3540
 gaagaggagg tctgcatggc cccgcgcagc tctcagagct cagaagaggg cagcttctcg 3600
 cagggtgtcca ccatggccct acacatcgcc caggctgacg ctgaggacag cccgccagc 3660
 ctgcagcgcc acagcctggc cgccaggtat tacaactggg tgcctttcc cgggtgcctg 3720
 55 gccagagggg ctgagacccg tggttcctcc aggatgaaga catttgagga attccccatg 3780
 accccaacga cctacaaagg ctctgtggac aaccagacag acagtgggat ggtgctggcc 3840
 tcggaggagt ttgagcagat agagagcagg catagacaag aaagcggctt caggtag 3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>
<302> KDR
5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	agggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tggtcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	cgtttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcog	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atTTTTgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggaggt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaate	cctgcgaagt	accttgggtt	cccccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaaatacc	cttgagtcca	atcacacaat	taaaagcggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgaagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggatttgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccctac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggggc	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgtctaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tggtatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtccg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgttg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcttagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaacacctg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tgaagtcttc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagttagc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gagggggaact	gaagacaggg	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagttagcag	caaaaatgtt	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gacccctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgtgtcaac	2700
	cttctagggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgtcaa	2760
	tttgaaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaaagc	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgtcttg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttcttg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttata	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgctt	cccttggaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtc	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
 5 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 10 ggtatgggtt ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttgggt gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071
 15
 <210> 98
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 20
 <300>
 <302> MMP1
 <310> M13509
 25
 <400> 98
 atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
 30 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgctgatgt ggctcagttt 300
 gtctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtacag gattgaaat 360
 tacacgccag atttgccaa agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
 tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggctctct aggggtcaagc agacatcatg 480
 35 atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
 cttgctcatg cttttcaacc aggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
 gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgcgcc tcatgaactc 660
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
 accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780
 40 ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
 ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcatt tctgttttc 960
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
 cggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcaggggac agaattgtgt acacggatac 1080
 cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
 45 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggat 1200
 gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
 ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
 ggaacaagac aatacaaat tgcacctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
 50 aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga
 1410
 <210> 99
 <211> 1743
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> MMP10
 <310> XM006269
 60
 <400> 99
 aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatte cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttga 240
 5 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 tcttgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccaccc 360
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggtcatgac ctaccaccc 600
 10 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca aactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccc 840
 ggtgcccaca aaatctgttc cttcgggac tgagatgcca gccagtgtg atcctgcttt 900
 15 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttcttttaaag acagatattt 960
 ttggcgaaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattcat accctgggtt ttcctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 20 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggaacaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtcc atggagcaag gcttccttag actaatagct gatgactttc caggagtga 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttgacccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 25 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa ttgttaattt ttctgcatg tctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgcat gatctcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt 1740
 30 ctt 1743

<210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873

40 <400> 100

atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg cctcctgccc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gccggggctc tgccgccgga cgccaccac 120
 45 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag tagcccgga 180
 cctgcccctg ccacgcagga agcccccg cctgccagea gcctcaggcc tcccgcgtgt 240
 ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcgggt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatg gacgatgtg 420
 acgccactca ctttactga ggtgcacgag gccgctgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 50 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcaccc 540
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcggggatg accagggcac agacctgctg caggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cactttcgc 720
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 55 tggcccactg tcacctccag gaccccagc ctgggcccc aggtgaggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agacgcccc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctcttttcc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccg ctacccagca ttggcctctc gccactggca gggactgcc 1020
 agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaagggtgt 1080
 60 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtctggggc ccgcacccct caccgagctg 1140
 ggctggtga ggttcccggt ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260

cccggtgcccc gcaggggccac tgactggaga ggggtgcccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgacctt 1380
gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtccctgactt ctttggtgtg 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

5

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

15

<400> 101
atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggtg agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaaca acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaattg 180
20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgtatggagg tccccgatgt ccatcatttc 300
agggaaatgc cagggggggc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
tggagtaatg ttaccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25 gtgggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacacctac 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgtgatg acatacgtgg cattcagttc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080
35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca gggtctctctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgttaattta 1200
atctcttctt tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttaagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
40 gatgcagctg ttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggaggatag atgaaaggag acagatgatg gacctgggtt atcccaaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagctctct actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
50 <213> Homo sapiens

<400> 102
atgcatccag gggctcctggc tgccttctctc ttcttgagct ggactcattg tggggccctg 60
cccttccca gtgggtgga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
55 cgctacctga gatacataa ccatactaca aatctcggcg gaatcctgaa ggagaattga 180
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agaggtgact 240
ggcaaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaattgg ccaaaatgaa tttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
60 gccttcaaaag tttgggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
gctgacatca tgatctcttt tggaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
ccctctggcc tgctgggtca tgccttttct cctgggcca aattatggagg agatgcccat 600

tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggtgct 660
 gcgcgatgagt tcggccactc cttagggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
 ttccctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcttgatga cgatgtacaa 780
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
 5 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggtga tgcggagctg 960
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat ttggggtctt taatggttat 1080
 gacattctgg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
 10 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200
 caggtctgga gatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
 gaagaagact tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
 atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380
 cgcgatcatgc cagcaaatcc cattttgtgg tgttaa 1416
 15
 <210> 103
 <211> 1749
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> MMP14
 <310> NM004995
 25
 <400> 103
 atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgctcc ccttgcctac gctcggcacc 60
 gcgctcgctc ccctcggtc ggcccaagc agcagttca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggacctc cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180
 30 ctctcagcgc ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaa gctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacacccca aggtgggcca gtatgccaca 420
 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
 35 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc agcccgacat catgacttcc 540
 ttgcccaggc gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg ctctcctggc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctggtggc tgtgcacgag 720
 ctgggccaatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccctc cggccatcat ggcacccttt 780
 40 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc aggggtcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttctga taaacccaaa aacccacact atgggcccac catctgtgac 960
 gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtctcaa ggagcgtgg 1020
 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080
 45 tggcggggcc tgcctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtctg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 50 gactctcccc gaggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500
 gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggg gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagtcttc 1680
 55 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 aaggctctga 1749
 <210> 104
 60 <211> 2010
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

5

<400> 104

	atgggcagcg	acccgagcgc	gcccggacgg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
	cgggaggagg	cggcgcggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tggtgcttct	gggctgcctg	120
	ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180
10	ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccaccatgc	gttccgccc	gatcttggcc	240
	tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300
	gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtggggtgc	cagaccagtt	cggggtacga	360
	gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaac	420
	aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
15	atggaggcgg	tgcgaggggc	cttcgcgctg	tgggagcagg	ccacgcccc	ggtcttccag	540
	gaggtgccct	atgagacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
	tttgctctg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660
	cacgcctatt	tccctggccc	cggcctaggc	ggggacaccc	attttgacgc	agatgagccc	720
	tggacottct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctgggtgg	agtgcatgag	780
20	ctggggccag	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
	taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagg	acgatctccg	tggcatccag	900
	cagctctacg	gtaccccaga	cggctcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
	ccacggcgcc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgcccggc	ctcccagcc	accaccccca	1020
	ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
25	cggcccgacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
	cggggggaga	tgttcgtggt	caagggcgcg	tggttctggc	gagtccggca	caaccgcgtc	1200
	ctggacaact	atcccattgc	catcgggcac	ttctggcgtg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
	gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtgaccg	ctactggctc	1320
	tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
30	atcccctatg	accgcattga	cacggccatc	tggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
	ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
	cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttcctgagc	1560
	aatgacgcag	cctacacctg	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620
	cgctgcgga	tggagcccgg	ctaccccaag	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgcccag	1680
35	gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccct	caacccccac	1740
	gggggtgcag	agccgggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
	tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgctg	tgggtgcagat	ggaggagggtg	1860
	gcacggacgg	tgaacgtggt	gatggtgctg	gtgcactgct	tgctgctgct	ctgcgtctctg	1920
	ggcctcacct	acgcgctggt	gcagatgcag	cgcaagggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980
40	tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MMP16
 <310> NM005941

50

<400> 105

	atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60
	tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
55	ttcaatgtgg	aggtttgggt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	cccagaatg	180
	tcagtgtctg	gctctgcaga	gaccatgcag	ctgcccctag	ctgccatgca	gcagttctat	240
	ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
	tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tccaaatttc	atattcgctc	aaagcgatat	360
	gcattgacag	gacagaaatg	gcagacaaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
60	ccaaaagttag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	tgccctttga	tgtgtggcag	480
	aatgtaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
	gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	ttccctttgat	600

ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 5 gatgatttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggtgacccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcctc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttg tgttctttaa aggttaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa tccccctca tggattgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 15 aaagggatcc ctgaatctcc tcaggggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaaccctga 1560
 catccaagat ccacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
 20 gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 106
 25 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 30 <302> MMP17
 <310> NM004141

<400> 106
 35 atgcagcagt ttggtggcct ggagggccacc ggcattcctgg acgagggccac cctggccctg 60
 atgaaaaccc cagctgtctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccagggc tcgcaggaga 120
 cgccaggctc cagcccccac caagtggaaac aagaggaacc tgcgtggag ggtccggagc 180
 tccccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
 aaggtctgga gcgacattgc gcccctgaac ttccacgagg tggcggggcag caccgccgac 300
 atccagatcg acttctccaa ggccgacccat aacgacggct accccttcga cggccccggc 360
 40 ggcacogtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgcccggga caccactttc 420
 gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt gggtaagcc atgtggcgc tgacactcc 540
 atcatgcggc cgtactacca gggcccgggt ggtgaccgc tgcgctacgg gctcccctac 600
 gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
 45 cagcccagg agcctcccc tctgcccagg ccccccagaca accggtccag cgccccgcc 720
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggt 780
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggtga cgcgggaccg gcacctggtg 840
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgcgctgca cctggacagc 900
 gtggacgccc tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgcccgt ctcgacttc 1020
 agcctcccg ctagcggtat cgacgtgtcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080
 ttctttaaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccgcc 1140
 taccgccccc agagccccct gtggaggggt gtcccagca cgtggacga cgccatgcgc 1200
 tggctccgac gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
 55 gagctggagg tggcaccgg gtacccacg tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactcacagg cggatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccggcc 1380
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccttg tggacagcgg ccagggccct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107

10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcccgc ccgtcgccca tcatcaagtt cccggcgat 120
gtcgccccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttggaactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcgcca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtggagc 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccc agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggatacccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ctttcgcccc aggcactggg 600
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaagtg 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gactactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtccccatga agcctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggccgc acggatggct accgctggg gcgcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcctg agaccgccat gtccactgtt 1020
ggtgggaact cagaagggtgc cccctgtgtc ttccccttca ctttctctgg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccg ccgcagtgc ggaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctctgt 1200
30 gcagcccacg agtttgcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260
atggcaccaca ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt ccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cccccccaca 1380
ctgggcccctg tactcctga gatctgcaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtgggt agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggactgt gacgccacgt 1500
35 gacaagcccc tggggcccct gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtagccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcg agatgcctgg atgccaacc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggagctgc agggcgcgcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108

60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaacctt ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180

<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP9
5 <310> XM009491

<400> 110
10 atgagcctct ggcagcccct ggtcctggtg ctectggtgc tgggctgctg ctttctgccc 60
cccagacagc gccagtccac ccttctgtctc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120
gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatggtt acactcgggt ggcagagatg 180
cgtggagagt cgaaatctct ggggcctgcg ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240
cccagaccg gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgcggg 300
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccctt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360
atcacctatt ggatccaaaa ctactcggaa gacttgccgc gggcggtgat tgacgacgcc 420
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgccgc tcaccttcac tcgctgttac 480
agccgggacg gagacatcgt catccagttt ggtgtcgcg agcacggaga cgggtatccc 540
ttcgacggga aggcagggt cctggcacac gctttccctc ctggcccccg cattcaggga 600
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccctgggca agggcgctcg ggttccaact 660
cggttttgaa acgcagatgg cgcggcctgc cacttcccct tcatcttcga gggccgctcc 720
20 tactctgcct gcaccaccga cggtcgctcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780
aactacgaca ccgacgaccg gtttggtctc tgcccagcg agagactcta caccaggac 840
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atoctactcc 900
gcctgcacca cggacggctc ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggt gatggggggc 1020
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttcaacttcc tgggtaaggga gtactcgacc 1080
tgtaccagcg agggccgcgg agatgggcgc ctctggtgcg ctaccacctc gaactttgac 1140
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgttcct cgtggcggcg 1200
catgagttcg gccacgcgct gggcttagat cattctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260
cctatgtacc gcttactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatcccg 1320
30 cacctctatg gtctcgcgcc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380
cccacggctc ccccgacggt ctgccccacc ggacccccca ctgtccacc ctcagagcgc 1440
cccacagctg gcccacagg tccccctca gctggcccca caggctcccc cactgctggc 1500
ccttctacgg ccactactgt gcctttgagt ccggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560
ttcgacgcca tcgcgagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620
35 cgattctctg agggcagggg gagccggccg cagggcccct tccttatcgc cgacaagtgg 1680
cccgcgctgc cccgcaagct ggactcggtc tttagaggc ggctctccaa gaagcttttc 1740
ttcttctctg ggcgccagg gtgggtgtac acaggcgcgt cgggtgctggg cccgaggcgt 1800
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg gccaggtga ccggggccct ccggagtggc 1860
agggggaaga tgcgtctgtt cagcgggcgg cgcctctgga ggttcgacgt gaaggcgag 1920
40 atggtggatc cccggagcgc cagcggagt gaccggatgt tccccggggt gcctttggac 1980
acgcacagc tctccagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100
atcctgcagt gccctgagga ctag 2124

45 <210> 111
<211> 2019
<212> DNA
50 <213> Homo sapiens

<300>
<302> PKC alpha
<310> NM002737

55 <400> 111
atggctgacg ttttcccggg caacgactcc acggcgctctc aggacgtggc caaccgcttc 60
gcccgcgaaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctatc 120
gcgcgcttct tcaagcagcc cacttcttgc agccactgca ccgacttcat ctggggggtt 180
gggaaacaag gcttccagt ccaagtttgc tgttttgtgg tccacaagag gtgccatgaa 240
60 tttgttactt tttcttgtcc ggggtgaggat aagggacccg acactgatga ccccgaggac 300
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccacct tctgcgatca ctgtgggtca 360
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

	aagcaatgcg	tcataaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggattttacc	ttaaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccttatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacaaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtgga	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcattgg	atcccttttc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtacccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcgaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagttcc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tggtgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtg	tgcttgccga	caggaaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgc	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggtgtg	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctct	gttgatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atttgatggt	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcatgtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	caggagagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgctct	aacaccacat	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcccgccg	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgccttc	60
	gccgcgaaag	gcgccctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgccttc	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgctttgtgg	tgacaaagcg	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgtgcac	aagggtccag	cctccgatga	cccccgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agcccccag	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgccgcggc	480
	cgatcttaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaagt	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcattgg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaaacttc	gaaggccagt	gttgatggct	ggttttaagt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcgaga	aatttgagag	ggccaaagtc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atgtgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gattttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggtcat	gcttttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tgccctgccc	tggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgctgtga	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atggggcgca	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgcttcttct	acagagtaag	1380

5 ggcatcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
 aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacacca 1740
 ggcaaacgtc tgggttggg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggtatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

15 <210> 113
 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> PKC delta
 <310> NM006254

25 <400> 113
 atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtgggaagtc gacgttcgat 180
 gcccacatct atgaggggcg cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
 30 ttcctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
 tttatcgcca ctttctttgg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
 ggctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggtgaaagca gggattaaag 780
 tgtgaagact gggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaagggtggc caacctctgc 840
 ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcacccagag agcctcccg 900
 agatcagact cagcctcctc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcctggggcaa aggcagcttc 1080
 gggaagggtg tgcttggaga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
 aagaaggatg tggtcctgat cgacgacgac gtggagtga ccatggttga gaagcgggtg 1200
 ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc accacctca tctgcacct ccagaccaag 1260
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
 ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc accctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggtcct tctgtacgag 1620
 atgctcattg gccagtcccc cttccatggt gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
 cgtgtggaca gcgcacatta tccccgttg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
 cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttggg gccacccttc 1860
 55 agggccaaaag tgaagtCacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
 aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcacgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggaagattg a 2031

60 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>
<302> PKC eta
5 <310> NM006255

<400> 114
atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggaccctt atctgacggg gagcgtggac caggtgcgcg tgggccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgctt cggacacctt cgagggttg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cctttaccgg gagtttctact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccgatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
atgcaagggc gactccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
ccacctact gctctcactg caggagtttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
cagtgcgaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaaga ttgcagaaca gagggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgcctcgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gccctaact gtgggggtaaa tgcgggtggaa 900
cttgccaaga cctggcgagg gatgggtctc caacccggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgacctt aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaaga aggaaatggg 1020
25 attgggggtta attcctccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgcgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccg c aatcaccctt tctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg ggggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tgcgtgtttt gatgaagcac gagctcgtt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatt tctgttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatatc 1560
gctccagaga tctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggtg ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatcccg agaagatgct 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

45 <210> 115
<211> 948
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> PKC epsilon
<310> XM002370

<400> 115
55 atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac acccgtacct taccacatc tactgctgct tccagaccaa ggaccgctc 180
tttttcgtca tggaaatatgt aaatgggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccg 240
aaattcgacg agcctcgttc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaattggtg 420
acgaccacca cggtctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagtgt 480

```

gagtatggcc cctccgtgga ctggtgggccc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
gacgtgctgt acccagtctg gctcagcaag gaggtgttca gcatcttgaa agctttcatg 660
acgaagaatc ccacaaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcg ggacgccatc 720
5 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
ccacccttca aaccacgcat taaaacccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
acccgggaag agccggtact cacccttggt gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgccctga 948

10
<210> 116
<211> 1764
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15
<300>
<302> PKC iota
<310> NM002740

20
<400> 116
atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct ttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
tggtatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
25 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttggtga 300
ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagaggtgca 360
cgccgctgga gaaagcttta ttgtccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
aagtgcacat actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccca tggatcagtc atccatgcat 600
tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660
gttgggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
ggctcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagttatgc caaagtactg 780
ttggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgcttcc agacagaaag cagattgttc 960
tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagataca 1200
accagcactt tctgtgttac tcctaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260
tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320
aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
ctcttccaag ttatttttggg aaaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
atggagcaaa aacaggtggt acctccctt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tactccaga tgacgatgac 1680
attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

<210> 117
<211> 2451
55 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> PKC mu
60 <310> XM007234

<400> 117

```

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggg gatccttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cagcgtctct ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtcttaaa 240
 5 tgtgaagggt gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat taaaataacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctggggtcag caccatccgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtcgt ttattggctg agagaagagg tcaaatctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
 10 tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggcttgc agtgcaaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaacaact cccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagc aatgggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcaa cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgtgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaa atgtattaccct ctttcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatcctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgcccggt cattcccaag ggctcctcgg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaatggc agattcaaga aaatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatctc caacaaaaa agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
 30 aggttggcag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcgccac 1800
 cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaacccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatcctt ttcctcaggt gaaactttgt gattttgggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 aacaagggtc acaatcgctc tctagacatg tgggtctgtg gggctcatcat ctatgtaagc 2040
 35 ctaagcggca cattcccat taatgaagat gaagacatac acgaccaa atcagaatgca 2100
 gctttcatgt atccacaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttacc 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagt tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggctac aggactatca gacctgggtta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 gagcgctaca tcacccatga aagtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcgggt gagcgtgtca gcacccatg a 2451

<210> 118
 45 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 50 <302> PKC nu
 <310> NM005813

<400> 118
 55 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgcccgactc 120
 tctaattgga gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggtcagt gcatacagt 180
 tcaatttctac tgcaaatgg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagt tccagagtgt 300
 ggattccttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcaaaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttacaaag ctctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttggg	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaaggtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	caccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgagggttg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaat	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atctcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctcgg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tctctgttct	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatatc	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcgtt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggtctattt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttcagaaac	gaattactaa	attcatggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcatcagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggaattg	cacgcatcat	tggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggt	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaaggttaca	accgttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaattcca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaattcc	atggagagaa	2400
	atcttctgggt	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggtcacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgatatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaattccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673
40	<210> 119						
	<211> 2121						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> PKC tau						
	<310> NM006257						
	<400> 119						
50	atgtcgccat	ttcttcggat	tggtctgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcatg	cagatcattg	tgaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttctgg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcatc	agcgccgggg	tgccatcaag	caggcaaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtcg	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgacct	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatccc	agacaaaggt	ggccaacctt	840

tgtggcataa accagaagct aatggctgaa gcgctggcca tgattgagag cactcaacag 900
 gctcgcctgct taagagatac tgaacagatc ttcagagaag gtccgggtga aattgggtctc 960
 ccatgctcca tcaaaaatga agcaaggccg ccatgtttac cgacaccggg aaaaagagag 1020
 cctcagggca tttcctggga gtctccgttg gatgaggttg ataaaatgtg ccatcttcca 1080
 5 gaacctgaac tgaacaaaga aagaccatct ctgcagatta aactaaaaat tgaggatttt 1140
 atcttgacaca aaatgttggg gaaaggaagt tttggcaagg tcttctggc agaattcaag 1200
 aaaaccaatc aatttttcgc aataaaggcc tttaaagaaag atgtggtctt gatggacgat 1260
 gatgttgagt gcacgatggt agagaagaga gttctttcct tggcctggga gcatccgttt 1320
 ctgacgcaca tgttttgtac attccagacc aaggaaaacc tcttttttgt gatggagtac 1380
 10 ctcaacggag gggacttaat gtaccacatc caaagctgcc acaagttcga cctttccaga 1440
 gcgacgtttt atgctgctga aatcattctt ggtctgcagt tccttcattc caaaggaata 1500
 gtctacaggg acctgaagct agataacatc ctgttagaca aagatggaca tatcaagatc 1560
 ggggattttt gaatgtgcaa ggagaacatg ttaggagatg ccaagacgaa taccttctgt 1620
 gggacacctg actacatcgc cccagagatc ttgctgggtc agaaatacaa ccactctgtg 1680
 15 gactgggtggt ccttcgggggt tctcctttat gaaatgctga ttggtcagtc gcctttccac 1740
 gggcaggatg aggaggagct cttccactcc atccgcagtg acaatccctt ttacccacgg 1800
 tggctggaga aggaagcaaa ggaccttctg gtgaagctct tcgtgcgaga acctgagaag 1860
 aggttgggag tgaggggaga catccgccag caccctttgt ttcgggagat caactgggag 1920
 gaacttgaac ggaaggagat tgacccaccg ttccggccga aagtgaatc accatttgac 1980
 20 tgcagcaatt tcgacaaaga attcttaaac gagaagcccc ggctgtcatt tgccgcagaga 2040
 gcactgatca acagcatgga ccagaatatg ttcaggaact tttccttcat gaaccccggt 2100
 atggagcggc tgatatcctg a 2121

25 <210> 120
 <211> 1779
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> PKC zeta
 <310> NM2744

<400> 120

35 atgccagca ggaccgaccc caagatggaa gggagcggcg gccgcgtccg cctcaaggcg 60
 cattacgggg gggacatctt catcaccagc gtggacgccc ccacgacctt cgaggagctc 120
 tgtgaggaag tgagagacat gtgtcgtctg caccagcagc acccgctcac cctcaagtgg 180
 gtggacagcg aaggtgaccc ttgcacggtg tctcctccaga tggagctgga agaggctttc 240
 cgctggccc gtcagtgcag ggatgaaggc ctcatcattc atgttttccc gagcaccctc 300
 40 gagcagcctg gcctgccatg tccgggagaa gacaaatcta tctaccgccg gggagccaga 360
 agatggagga agctgtaccg tgccaacggc caccctttcc aagccaagcg ctttaacagg 420
 agagcgtact cgggtcagtg cagcgagagg atatggggcc tcgcgaggca aggctacagg 480
 tgcatacaact gcaaaactgct ggtccataag cgctgccacg gcctcgtccc gctgacctgc 540
 aggaagcata tggattctgt catgccttcc caagagcctc cagtagacga caagaacgag 600
 45 gacgccgacc ttccttccga ggagacagat ggaattgctt acatttcttc atcccggaag 660
 catgacagca ttaaagacga ctcgaggac cttaagccag ttatcgatgg gatggatgga 720
 atcaaaatct ctcaggggct tgggctgcag gactttgacc taatcagagt catcgggcgc 780
 gggagctacg ccaaggttct cctggtgcgg ttgaagaaga atgaccaa attacgccatg 840
 aaagtgggtga agaaagagct ggtgcatgat gacgaggata ttgactgggt acagacagag 900
 50 aagcacgtgt ttgagcaggc atccagcaac cccttctctg tcggattaca ctctgcttc 960
 cagacgacaa gtcggttgtt cctggtcatt gagtacgtca acggcgggga cctgatgttc 1020
 cacatgcaga ggcagaggaa gctccctgag gagcacgcca ggttctacgc ggccgagatc 1080
 tgcacgccc tcaacttctt gcacgagagg gggatcatct acagggacct gaagctggac 1140
 aacgtcctcc tggatgcgga cgggcacatc aagctcacag actacggcat gtgcaaggaa 1200
 55 ggcttgggccc ctggtgacac aacgagcact ttctgcggaa ccccgaaata catcgcccc 1260
 gaaatcctgc ggggagagga gtacgggttc agcgtggact ggtggcgct gggagtcctc 1320
 atgtttgaga tgatggccgg gcgtccccc ttgcacatca tcaccgacaa cccggacatg 1380
 aacacagagg actacctttt ccaagtgatc ctggagaagc ccatccggat ccccggttc 1440
 ctgtccgtca aagcctccca tgttttaaaa ggatttttaa ataaggacct caaagagagg 1500
 60 ctcggtgcc ggccacagac tggattttct gacatcaagt cccacgcgtt cttccgcagc 1560
 atagactggg acttgctgga gaagaagcag gcgtccctc cattccagcc acagatcaca 1620
 gacgactacg gtctggacaa ctttgacaca cagttcacca gcgagccgt gcagctgacc 1680

```

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5  <210> 121
   <211> 576
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

10 <300>
   <302> VEGF
   <310> NM003376

15 <400> 121
   atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgtctta cctccaccat 60
   gccaaagtgg cccaggtctg acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
   gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
   atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
   atgcatgctg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
   agcttccctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
   aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
   tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
   gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25 <210> 122
   <211> 624
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

30 <300>
   <302> VEGF B
   <310> NM003377

35 <400> 122
   atgagccctc tgctccgccg cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgccag 60
   gccctgtctc cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgtc atggatagat 120
   gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggacccg tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
   tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccagt ccggatgcag 300
   atctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
   cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcgtgtga agccagacag ggctgccact 420
   cccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cgagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcacc 540
   agcaccacca gcgccctgac ccccggacct gccgcgccg ctgccgacgc cgcagcttcc 600
   tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
   <211> 1260
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

55 <300>
   <302> VEGF C
   <310> NM005429

60 <400> 123
   atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgtgc gctgctcccc 60
   ggtctctcgc aggcgccgcg ccgccgccgc gccttcgagt ccggactcga cctctcggac 120
   gcggagcccc acgcggggcg gggcacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

```


	cggctctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	accagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaaggaa	aggaggctgg	caacataaca	gagaacaggc	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttgct	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaaa	360
	agtattgata	atgagtgagg	aaagactcaa	tgcatgccac	gggaggtgtg	tatagatgtg	420
5	gggaaggagt	ttggagtgcg	gacaaacacc	ttctttaaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgca	tgaacaccag	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatttga	aattacagtg	cctctctctc	aaggcccaaa	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatcacac	ttcctgccga	tgcatgtcta	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	ttatttagacg	ttccttgcca	gcaacactac	cacagtgtca	ggcagcgaa	720
10	aagacctgcc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcaggaa	780
	gattttatgt	tttcctcgga	tgctggagat	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggaccaaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgctcagtgtg	tctgcagagc	ggggcttcgg	900
	cctgccagct	gtggaccca	caaagaacta	gacagaaact	catgccagt	tgctctgtaa	960
	aacaaactct	tccccagcca	atgtggggcc	aaccgagaat	ttgatgaaaa	cacatgccag	1020
15	tgtgtatgta	aaagaacctg	ccccagaaat	caacccctaa	atcctggaaa	atgtgcctgt	1080
	gaatgtacag	aaagtccaca	gaaatgcttg	ttaaaaggaa	agaagttcca	ccaccaaa	1140
	tgcagctgtt	acagacggcc	atgtacgaag	cgccagaagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtgtgtcg	ttgtgtccct	tcattattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtacagaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcatgatgtt	gtacgtccag	60
	ctggtgcagg	gtccagtaa	tgaacatgga	ccagtgaagc	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggtctgt	tctagttttg	aggaactact	tcgaattact	180
	cactctgagg	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggc	tcaaaagtgt	taccagtatg	240
35	gactctcgct	cagcatccca	tccgtccact	aggtttgctg	caactttcta	tgacattgaa	300
	acactaaaag	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaacgtgc	360
	gtggaggttg	ccagtgtgct	ggggaagagt	accaacacat	tcttcaagcc	cccttgtgtg	420
	aacgtgttcc	gatgtggttg	ctgttgcaat	gaagagagcc	ttatctgtat	gaacaccagc	480
	acctcgtaca	tttccaaaca	gctctttgag	atatcagatg	ctttgacatc	agtacctgaa	540
40	ttagtgcctg	ttaaagtgtg	caatcatata	ggttgtaagt	gcttgccaac	agccccccgc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	aagaagatcg	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	tctgtcctat	tgacatgcta	tgggtagaca	acaaatgtaa	atgtgttttg	720
	caggaggaaa	atccacttgc	tggacagaaa	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
	tgtggggccac	acatgatgtt	tgacgaagat	cgttgcgagt	gtgtctgtaa	aacaccatgt	840
45	cccaaagatc	taatccagca	ccccaaaaac	tgcagttgct	ttgagtgcaa	agaaagtctg	900
	gagacctgct	gccagaagca	caagctatatt	caccagacac	cctgcagctg	tgaggacaga	960
	tgcccccttc	ataccagacc	atgtgcaagt	ggcaaaaacag	catgtgcaaa	gcattgccgc	1020
	tttccaaagg	agaaaagggc	tgcccagggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60	<400> 125						
	atggcccttgg	ccggggcccc	tgccggcgcc	ccatgcgcgc	cggcgctgga	ggccctgctc	60
	ggggccggcg	cgctgcggct	gctcgactcc	tcgcagatcg	tcatcatctc	cggcgcgag	120

```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccggcg cccctgcgac 180
cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgccgcgg 240
cccgcgctcg gccgccggcc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtgggcc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtcaag ctatgagacc tctactgaatc tgaccaccaaa gcgcttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgaggtgctg 480
aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcac ccagtcatt 540
gccaaagagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgctgga cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aactttcaga tctcccttaa gagcaaaaca ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg cactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcacc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctacgcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcacc 1200
agcctttccc caccaccaga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccttgattt ctga 1314

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

<400> 126
ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60
tcccgggtac aagtccccgg tggtgaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcggtaaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccaggtca agtccccggg gaggagaaga gaggttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

<400> 128

```

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
 accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctagggtca tatggtggtt acaatatttt 120
 atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
 cgcgatgccg tcatcctcct cactgtgcgc atccacccag agctaactct taccatcacc 240
 5 aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggttggtat aaccaaagt 300
 ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaagggtgct 360
 ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggcgc cactgacagg tacgtacgtt 420
 tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgc gcctacgaga ccttgcggtg 480
 gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
 10 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgccgcag ggggagggag 600
 atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

<210> 129
 15 <211> 161
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 20 <302> NS4A
 <310> AJ238799

<400> 129
 25 gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
 gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attccccaga 120
 gggaaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaaagtg c 161

<210> 130
 30 <211> 783
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 35 <302> NS4B
 <310> AJ238799

<400> 130
 40 gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
 gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtgaa 120
 tccaagtggc ggaccctcga agccttcttg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
 atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
 gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
 ctgggggggat ggggtggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
 45 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaaggtgct tgtggatatt 420
 ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggt catgagcggc 480
 gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
 ctagtctgct gggctcgtgt gcgagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
 gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
 50 acgcactatg tgcctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
 accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
 tgc 783

55 <210> 131
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

60 <300>
 <302> NS5A
 <310> AJ238799

<400> 131
 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgatttcaag 60
 5 acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tccccctctt ctcattgtcaa 120
 cgtgggtaca agggagctctg gcggggcgac ggcattcatgc aaaccacctg cccattgtgga 180
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggt tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcattggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgcc 300
 tccccggcgc caaattatct tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 10 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480
 tacgctccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 caataacctg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaa cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgctca ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 15 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 gcaacatgca ctaccctgca tgactccccg gacgtgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaaagtatc cgttccggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgcccggat 960
 20 tacaaccttc cactgttaga gtccctggaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020
 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacggt gagtcgtact cctccatgcc ccccttgag 1260
 25 ggggagcccg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 40 ctgcccatca atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgtctaca 120
 acatctcgcg gcgcaagcct gcggcagaag aaggctaccc ttgacagact gcaggctcctg 180
 gacgacctact ccggggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat accgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaagga cgtccggaac ctatccagca aggcggttaa ccacatccgc 360
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540
 accctccctc aggcctgtgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660
 50 acccgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 caatgttgtg acttggtccc cgaagccaga caggccataa ggtcgtcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccctcgac taattctaaa ggcagaaact gcggctatcg ccggtgcccg 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccctcacg 1020
 55 gaggctatga ctagatactc tgcccccttc ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagttgataa catcatgctc tccaatgtg tcagtgcgcg acgatgcac tggtcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccctgta cccaccacc ccccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260
 60 gcaaggatga tcctgatgac tcattctctc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320
 aaagccctag attgtcagat ctacgggggc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagctctg 1500

agacatcgagg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaaactcac tccaatcccc 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgacccccg tggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcactctatc actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgctatttac ggctactcc caacagacgc gaggcctact tggtgcctc atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120
 20 aatcttttctt ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgccggccca aaggggccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgctcg ctggcaagcg cccccgggg cgcgcttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggtgccc gtgtgcaccc 480
 gagggggttg gaaggcgggt gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggt 540
 ccccggtctt caccgacaac tcgtccctc cgcccgtagc gcagacattc cagggtggcc 600
 atctacacgc cctactggt agcggcaaga gactaagggt gccgggtgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttggt ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctagggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggt ggttgcctcg 840
 gggggcgcta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatc 900
 tgggcatcgg cacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcgggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gagggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tgagaaatc cctttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcgggtgtc cgctcgcagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcggttc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cagccccgcc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggctcacc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgccgccagg ctcaggctcc acctccatcg tgggacaaa 1740
 tgttgaagtg tctcatagcg ctaaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacaccc cataacaaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcatttate ttcagctgct cctattttaat 60

```

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
actaaattgg tggcaaactct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
atggatgttt tgccaagtca ttgttgata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
ttgactgatc ttctggacaa gttttcaa atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac ctgttgagg gcgtaaaga aaactcatct 360
aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
aaaccattta tgttaccccc tgttgagacc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
ccagcattgt ttctctttat aattggcttt gcttttgag ccttatactg gaagaagaga 720
cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15
<210> 135
<211> 483
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20
<300>
<302> TGFalpha
<310> AF123238

25
<400> 135
atggtccccct cggttgagca gctcgccctg ttcgctctgg gtatttgtgt ggctgcgtgc 60
caggccttgg agaacagcac gtccccctg agtgcagacc cgcccgaggc tgcagcagtg 120
gtgtcccat ttaatgactg ccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaacctgc 180
aggttttttg tgaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
30 cgctgtgagc atgcggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaaga gcaggccatc 300
accgccttgg actgtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
atacactgct gccaggtccg aaaaactgtg gagggtgcc gggccctcat ctgccggcac 420
gagaagccca gcgccctcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
35 tga 483

<210> 136
<211> 1071
<212> DNA
40 <213> Homo sapiens

<300>
<302> GD3 synthase
<310> NM003034

45
<400> 136
atgagccccct gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
tggaagttcc cgcgacccg gctgcccatt ggagccagt ccctctgtgt cgtggctctc 120
tgttggtctc acatcttccc cgtctaccgg ctgccaacg agaaagagat cgtgcagggg 180
50 gtgtgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagacc cgccagagc gttcaggaaa 240
caaatgggaag actgtgtcga ccctgcccac ctcttctgta tgactaaaaat gaattccctc 300
atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420
gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
55 ttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttgatcc 540
aaaagtccag tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
tggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720
gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780
60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctgggtg 840
agcgagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

```

```

ttccatgccca tgcccgagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137
  <211> 744
  <212> DNA
  <213> Homo sapiens

10 <300>
   <302> FGF14
   <310> NM004115

   <400> 137
15 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
   tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
   aacggcaacc tggtagatat cttctccaaa gtgcgcacct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
   ttgcccgcgc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca gggtatattg caggcaaggc 240
   tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcatgggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaag 360
   acagggttgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
   cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
   ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
   gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
   cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
   gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138
   <211> 1503
   <212> DNA
   <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
   <302> gag (HIV)
   <310> NC001802

   <400> 138
40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
   ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggggag 120
   ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
   ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
   acagttagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaa aagcacagca agcagcagct 360
   gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgagaa catccagggg 420
   caaatgggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
   gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
   ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcaccc agtgcatgca 660
   gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
   agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataaatc cacctatccc agtaggagaa 780
   atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
   agcattcttg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
   ttgttggtcc aaaatgcgaa ccagattgtt aagactattt taaaagcatt gggaccagcg 1020
   gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggggagtag gaggaccgag ccataaggca 1080
   agagtgttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
   ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaag aagggtctgt ggaaatgtgg aaagggaagg 1260
   caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
   tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

```

```

gagagcttca ggtctggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcaactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
taa 1503

5
<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

10
<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

15
<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg ccccagcaag 240
20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagcccc ccattggaact gcagccccct gtctccccctc agcagtctga gtgcaacccc 480
gttgggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
25 acccaggagt ctgggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcgccaaa 660
atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
ccagggttga cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
30 agttgtctcc tgggtctccct gggtgcctctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
ggactctgcc agtgccctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccggc gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35
<210> 140
<211> 219
<212> DNA
40 <213> Human immunodeficiency virus

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

45
<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtacca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaaagttt tttcataaca 120
aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

<210> 141
<211> 22
55 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
60 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

```


<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuuaacuuc uuuucgagau ggggu 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

30 <400> 143
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
<211> 21

<212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

5 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

10 <400> 146
 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

20 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

35 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
 GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
 ccacaugaag cagcagacu uc 22

45 <210> 149
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

50 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcagcagu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die	
15	komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
25	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die	
30	komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang	
	(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der	
	Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggaugag gaucguuucg ca	22
	<210> 154	
50	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
55	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die	
	komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
	<400> 154	
60	uqcgaaacga uccucauccu gu	22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

15 <400> 155
gaugaggau c guuucgcaug a 21

20 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

30 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

35 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

45 <400> 157
acaggauag gaucguuucg caug 24

50 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

<210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
 gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

10 <210> 160
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

15 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
 Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
 cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

30 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
 komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
 gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

45 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
 aagucgugcu gcucaugug g 21

55 <210> 163
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
 aagucgugcu gcucaugug guc 23

```

5      <210> 164
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
10      (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

      <400> 164
15      ccacaugaag cagcacgacu                                20

      <210> 165
      <211> 22
      <212> RNA
20      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
25      antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 165
      agucgugcug cuucaugugg uc                                22

30      <210> 166
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

35      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
      antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

40      <400> 166
      agucgugcug cuucaugugg                                20

      ,

45      <210> 167
      <211> 24
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

50      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
      (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

55      <400> 167
      ccacaugaag cagcacgacu ucuu                                24

      <210> 168
60      <211> 21
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuua ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa 22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: **C12N 15/11**,
A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KREUTZER, Roland**

[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).
LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER,**
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

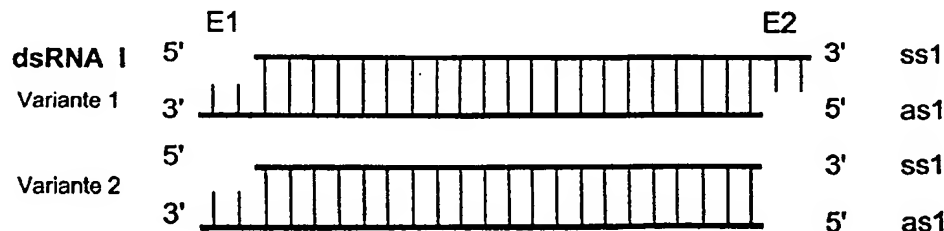
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

WO 02/055693 A3



OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

17. Juli 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2003

Date of mailing of the international search report

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-240

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with Indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A	03-08-2000	DE 19956568 A1 AT 222953 T AU 3271300 A WO 0044895 A1 DE 10080167 D2 DE 50000414 D1 EP 1144623 A1 EP 1214945 A2	17-08-2000 15-09-2002 18-08-2000 03-08-2000 28-02-2002 02-10-2002 17-10-2001 19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE 19631919 A1 WO 9805770 A2 EP 0918853 A2	12-02-1998 12-02-1998 02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU 743798 B2 AU 1938099 A CA 2311999 A1 EP 1042462 A1 JP 2002516062 T WO 9932619 A1	07-02-2002 12-07-1999 01-07-1999 11-10-2000 04-06-2002 01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU 2634800 A EP 1147204 A1 WO 0044914 A1 US 2002114784 A1	18-08-2000 24-10-2001 03-08-2000 22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT 171210 T AU 4770093 A CA 2139319 A1 CZ 9403332 A3 DE 69321122 D1 EP 0649467 A1 FI 946201 A HU 69981 A2 JP 8501928 T NO 945020 A NZ 255028 A PL 307025 A1 WO 9401550 A1	15-10-1998 31-01-1994 20-01-1994 12-07-1995 22-10-1998 26-04-1995 30-12-1994 28-09-1995 05-03-1996 28-02-1995 24-03-1997 02-05-1995 20-01-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
-/-		



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Armandola, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument	1-240

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044895 A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
		AT 222953 T	15-09-2002
		AU 3271300 A	18-08-2000
		WO 0044895 A1	03-08-2000
		DE 10080167 D2	28-02-2002
		DE 50000414 D1	02-10-2002
		EP 1144623 A1	17-10-2001
		EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770 A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
		WO 9805770 A2	12-02-1998
		EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619 A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
		AU 1938099 A	12-07-1999
		CA 2311999 A1	01-07-1999
		EP 1042462 A1	11-10-2000
		JP 2002516062 T	04-06-2002
		WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914 A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
		EP 1147204 A1	24-10-2001
		WO 0044914 A1	03-08-2000
		US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550 A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
		AU 4770093 A	31-01-1994
		CA 2139319 A1	20-01-1994
		CZ 9403332 A3	12-07-1995
		DE 69321122 D1	22-10-1998
		EP 0649467 A1	26-04-1995
		FI 946201 A	30-12-1994
		HU 69981 A2	28-09-1995
		JP 8501928 T	05-03-1996
		NO 945020 A	28-02-1995
		NZ 255028 A	24-03-1997
		PL 307025 A1	02-05-1995
		WO 9401550 A1	20-01-1994